

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC1)  
Institut für Public Health  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth

## **Habilitationsschrift**

### **Epidemiologie der Chronischen Nierenerkrankung bei Personen im Alter – Neuentwicklung und Validierung von Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion in einer Berliner Alterskohorte**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Public Health/Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von  
**Dr. med. Natalie Ebert, MPH**

Eingereicht: Juni 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Carsten Böger, Regensburg

2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, Greifswald

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth möchte ich für seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit und für die wertvollen Diskussionen und Anregungen herzlich danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Prof. Dr. Elke Schöffner, die mich von Anfang an in allen Bereichen der Studienführung und -durchführung unermüdlich unterstützt hat, während der Erstellung der Habilitationsschrift stets für mich da war und mir in all den Jahren eine wertvolle und inspirierende Mentorin war.

Besonders möchte ich mich bei meinen Kollegen des BIS Teams für die anregenden und inspirierenden Diskussionen sowie die Unterstützung bei der Umsetzung neuer Teilprojekte bedanken: Dr. Nina Mielke, Dr. Mirjam Schuchardt, Olga Jakob, Dr. Jens Gaedeke, Prof. Markus van der Giet, Prof. Martin Kuhlmann, Prof. Peter Martus und PD Dr. Markus Tölle.

Eva Markov, Heike Paterna und Serpil Dal haben als Studienassistentinnen über Jahre die BIS am Laufen gehalten und bei der Betreuung der Studienprobanden, Studentischen Hilfskräfte und Studienzentren Großes geleistet.

Ohne die Bereitschaft der Studienteilnehmer, an der BIS teilzunehmen, wäre die Studie und diese Arbeit nie entstanden. Ich habe großen Respekt und Bewunderung für all diejenigen, die in hohem Alter, teils mehrfach, zur ausführlichen Untersuchung in unsere Berliner Studienzentren gekommen sind.

Für das interessierte und zügige Durchlesen und die sehr hilfreichen Anmerkungen zur vorliegenden Schrift möchte ich meinem guten alten Freund Helmut Krähe herzlich danken.

Der „*Cooperative workspace Nova Iskra*“ in Belgrad war für mich in der Zeit, in der diese Schrift entstand, ein sehr wichtiger Ankerpunkt; ich möchte allen Verantwortlichen danken, die diesen Ort so besonders, inspirierend und einladend gestaltet haben, allen voran, Miljan Peljević, Marko Radenković, Aleksandra Vladislavljević und Ana Stanić.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir im Studium, im Berufsleben und bei der Erstellung dieser Arbeit stets begeisternd zur Seite standen.

Mein letzter und innigster Dank gilt meinem Mann Axel und meinen Kindern Karl, Theo und Marta, die mir immer dann wenn es darauf ankam, den Rücken freigehalten haben und mich auf meinem Weg zur Habilitation immerfort bestärkt und auf unschätzbare Weise unterstützt haben.

## Publikationen, auf denen diese Schrift basiert

1. Schaeffner, E\*, **Ebert, N\***, Delanaye, P, Frei, U., Gaedeke, J, Jakob, O, Kuhlmann, M, Schuchardt, M, Tölle, M., Ziebig, R, van der Giet, M, Martus, P Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years and older. *Ann Intern Med* 2012; 157:471-481. (\*Contributed equally)
2. **Ebert N**, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Schuchardt M, Tölle M, Wenning V, Schaeffner ES. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jun 1;32(6):997-1005
3. **Ebert N**, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M, Bartel J, Schuchardt M, Tölle M, Huang T, van der Giet M, Schaeffner E. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease – sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(8):1307-14
4. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen B, Melsom T, Lamb E, Rule A, Turner S, Glassock R, de Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Flamant M, **Ebert N**. Estimating Glomerular Filtration Rate for the Full Age Spectrum from Serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transpl*. 2017 ;32(3):497-507.
5. **Ebert N**, Koep C, Schwarz K, Martus P, Mielke N, Bartel J, Kuhlmann M, Gaedeke J, Toelle M, van der Giet M, Schuchardt M, Schaeffner E. Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *Sci Rep*. 2017; 7(1):12656.

## Verzeichnis der Abkürzungen

ACR	Albumin Creatinine Ratio = Albumin Kreatinin Ratio
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
Bias	systematische Messdifferenz zwischen gemessener und geschätzter GFR (eGFR - mGFR)
BIS	Berliner Initiative Studie
BMI	Body Mass Index
B2M	Beta2-Mikroglobulin
BTP	Beta-Trace Protein
CKD	Chronic Kidney Disease = Chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CG	Cockcroft-Gault
DEGS	Deutscher Erwachsenen-Gesundheitssurvey
FAS	Full Age Spectrum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
mGFR	measured GFR = gemessene GFR
eGFR	estimated GFR = geschätzte GFR
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
P10-Wert	prozentualer Anteil der berechneten GFR-Ergebnisse, der innerhalb von $\pm 10$ % der mGFR liegt
P30-Wert	prozentualer Anteil der berechneten GFR-Ergebnisse, der innerhalb von $\pm 30$ % der mGFR liegt
Scr	Serum-Kreatinin
Scys	Serum-Cystatin C
SHIP	Study of Health in Pomerania
WHR	Waist to Hip Ratio

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	2
Publikationen, auf denen diese Schrift basiert .....	3
Verzeichnis der Abkürzungen.....	4
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Rahmen der Nierenalterung.....	7
1.2 Endogene renale Biomarker und deren „non-GFR determinants“ .....	8
1.3 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) im Alter .....	9
1.4 Die Berliner Initiative Studie .....	11
1.5 Nierenfunktionsbestimmung im Alter.....	12
1.6 Iohexol Clearance-Bestimmung als Goldstandardmethode.....	13
1.7 Fragestellung der Arbeit.....	14
<b>2 Eigene Arbeiten .....</b>	<b>15</b>
2.1 Zwei neue Formeln zur Bestimmung der Nierenfunktion im Alter.....	15
2.2 Prävalenz von reduzierter Nierenfunktion und Albuminurie im Alter - Die Berliner Initiative Studie .....	35
2.3 Iohexol Plasma Clearance-Messung bei Personen ab 70 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion – auf die Messzeitpunkte kommt es an .....	36
2.4 Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate mit Kreatinin und Cystatin C bei Kindern, Adoleszenten, Erwachsenen und Alten .....	54
2.5 Beta-Trace Protein als neuer renaler Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion im Alter .....	66
<b>3 Diskussion .....</b>	<b>75</b>
3.1 Nierenfunktionsbestimmung im Alter.....	75
3.2 Prävalenz von eingeschränkter Nierenfunktion und Albuminurie im Alter .....	76
3.3 Einfluss des Messzeitraums auf den Goldstandard der Iohexol Plasma Clearance bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion .....	78
3.4 Von altersspezifischen GFR-Schätzformeln für die Nierenfunktionsbestimmung zur altersübergreifenden Full Age Spectrum (FAS)-Formel.....	80
3.5 Der Einfluss von Beta-Trace Protein auf die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung im Alter .....	82
3.6 Fazit.....	84

<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>Literaturangaben .....</b>	<b>89</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Rahmen der Nierenalterung

Altern ist ein natürlicher, progressiver und gleichzeitig unvermeidbarer biologischer Prozess, der in den meisten Organsystemen durch einen allmählichen Rückgang der zellulären Funktion sowie fortschreitende strukturelle Veränderungen gekennzeichnet ist. Es ist und bleibt eine Herausforderung, diese alters-assoziierten Zellveränderungen, welche auch unter dem Begriff „Seneszenz“ zusammengefasst werden, von den nicht-vorhersagbaren, durch Krankheitsprozesse verursachten Organveränderungen zu unterscheiden. Auch an der Niere finden sich anatomische und physiologische Organveränderungen, die mit zunehmendem Alter auftreten<sup>1</sup>. Seit den 50-iger Jahren weiß man beispielsweise, dass es im Laufe des Lebens zu einer altersabhängigen Abnahme der Nierenfunktion kommt<sup>2</sup>, wofür zum Teil auch die Alterungsprozesse an der Niere selbst verantwortlich gemacht werden.

Mehrere ursächliche Mechanismen werden histologisch im Zusammenhang mit dem Altern der Niere beschrieben; so ist unter anderem bekannt, dass es mit zunehmendem Alter zu einer globalen Glomerulosklerose, einer tubulären Atrophie und einer Arteriosklerose sowie -hyalinose kommt<sup>3</sup>. Ebenso sind eine Abnahme der Anzahl von Glomerula<sup>4</sup> im Bereich der Nierenrinde, eine Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine Verschmelzung der Fußfortsätze der Podozyten<sup>5</sup> beobachtet worden. Zusätzlich scheint sich auch die reduzierte Bildung von Wachstumshormonen ungünstig auf die Heilungsprozesse der Niere auszuwirken<sup>6</sup>. Gleichzeitig gehen diese strukturellen Veränderungen einher mit einem Adaptationsprozess der vaskulären Versorgung der Niere, mit dem Ziel, die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), weltweit der anerkannteste Indikator der Nierenfunktion<sup>7</sup>, möglichst konstant zu halten<sup>8</sup>. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass die GFR bei gesunden Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ab einem Alter von ungefähr 40 Jahren mit jedem zusätzlichen Lebensjahrzehnt um etwa 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> abnimmt<sup>9,10</sup>. Dies scheint aber nicht bei allen Menschen im Alter dem gleichen Muster zu folgen; so konnte etwa in einer longitudinalen Beobachtungsstudie mit 117 normotensiven herzgesunden Teilnehmern gezeigt werden, dass manche Personen keinen Rückgang, sondern eine Steigerung ihrer Nierenfunktion aufwiesen<sup>11</sup>, was von den Autoren als altersbedingte Hyperfiltration gedeutet wurde. Inwieweit die altersbedingte Hyperfiltration als kompensatorische Reaktion der Nierenkörperchen auf deren abnehmende Filtrationsleistung zu deuten ist oder, analog zur Hyperfiltration in diabetischen Patienten, als frühes Stadium einer Nierenfunktionsstörung mit anschließendem GFR-Verlust<sup>12</sup>, ist noch nicht abschließend geklärt.

Neben den mikroskopischen altersbedingten Veränderungen der Nierenstruktur findet man auch makroskopisch ab dem 60. Lebensjahr eine Abnahme der Nierengröße<sup>13</sup>. Gleichzeitig verändert sich das Verhältnis von Nierenrinde zu Nierenmark; so konnten Wang

und Kollegen durch Kontrast-verstärkte computertomographische Aufnahmen von 1344 gesunden potentiellen Nierenspendern im Alter von 18 bis 75 Jahren zeigen, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme der Nierenrinde und einer Zunahme des Markvolumens kommt. Diese strukturelle Veränderung scheint am ehesten durch eine ausgeprägte Fibrosierung des Nierenmarks bei gleichzeitiger Glomerulosklerosierung in der Rinde verursacht zu sein<sup>14</sup>.

Dabei ist trotz zunehmender Erkenntnisse im Bereich der „Nierenalterung“ weiterhin nicht abschließend geklärt, inwieweit die altersbedingte Einbuße an Nierenfunktion die Folge von immunologischen, infektiösen, toxischen oder ischämischen Einflüssen darstellt und ob die abnehmende GFR im Alter Krankheitscharakter hat oder im Rahmen der Seneszenz als „natürliche“ Organveränderung zu deuten ist.

## **1.2 Endogene renale Biomarker und deren „non-GFR determinants“**

Durch die Bestimmung von sogenannten „idealen Markern“ (Substanzen, die ausschließlich glomerulär filtriert werden und weder tubulär sezerniert noch metabolisiert oder durch Resorption in den Blutkreislauf zurückgeführt werden) kann anhand ihrer renalen Clearance auch die GFR berechnet werden<sup>7</sup>. Dabei unterscheidet man endogene renale Marker wie Kreatinin oder Cystatin C, die natürlicherweise im Körper vorkommen von exogenen Markern, die den Patienten für die invasive Bestimmung der GFR (mGFR) meist intravenös verabreicht werden (siehe 1.6).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden zur Abschätzung der Nierenfunktion in der klinischen Routine fast ausschließlich Kreatinin-basierte GFR-Schätzformeln verwendet, da diese im Vergleich zu den invasiven Clearance-Messmethoden einfacher und kostengünstiger durchführbar sind. Das Gleichgewicht aus endogener Produktion und renaler Elimination von Kreatinin bietet dabei die Grundlage für seine Verwendung als renaler Marker. Allerdings kann die Serumkonzentration von Kreatinin durch Faktoren beeinflusst sein, die nicht im Zusammenhang mit der GFR stehen, die sogenannten „non-GFR determinants“. So können Alter, Geschlecht, Ethnizität, Muskelmasse, fleischreiche oder -arme Ernährung, generalisierte Ödeme sowie Leberzirrhose zu einem Anstieg bzw. Abfall des Kreatinins führen und damit die Beurteilung der GFR verfälschen<sup>15</sup>. Die Möglichkeit, „non-GFR determinants“ (insbesondere Alter, Geschlecht und Ethnizität) in die Berechnung der Nierenfunktion miteinzubeziehen, hat dazu geführt, dass sich die GFR-Schätzformeln im klinischen Alltag gegenüber dem reinen Serum-Kreatininwert durchgesetzt haben.

Als neuerer renaler Marker gewinnt auch Serum Cystatin C zunehmend an Bedeutung, da es, im Gegensatz zu Kreatinin, unabhängig von der Muskelmasse der Patienten ist und damit bei der Bestimmung der Nierenfunktion von Kindern und älteren Personen Vorteile



bietet<sup>16-18</sup>. Hinzu kommt, dass seit 2010 ein internationaler Standard für die laborchemische Analyse auf den Markt gekommen ist<sup>19</sup>, was dazu geführt hat, dass Laboranbieter mittlerweile weitflächig die Cystatin C-Bestimmung durch standardisierte Assays anbieten können. In der klinischen Routine wird das Cystatin C allerdings nicht regelmäßig bestimmt, da es zum einen deutlich teurer ist als Kreatinin und zum anderen die Vorteile von Cystatin C für die Nierenfunktionsbestimmung nicht weitreichend genug bekannt sind. Gleichzeitig wurden auch für Cystatin C „non-GFR determinants“ beschrieben, die zu einem Anstieg im Serum führen können, etwa bei chronischen Krankheitszuständen wie Man, Inflammation, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Adipositas und malignen Tumorerkrankungen<sup>16,20,21</sup>. Die Kenntnis über möglicherweise vorhandene „non-GFR determinants“ bei der Nierenfunktionsbestimmung eines Patienten kann bei der Auswahl des renalen Biomarkers, insbesondere bei schwerkranken Patienten, sinnvoll sein.

In den letzten Jahren ist eine Reihe von neuen Biomarkern als Alternative zu den „herkömmlichen“ renalen Markern beschrieben worden<sup>22,23</sup>, einer davon das Beta-Trace-Protein (BTP), ein heterogenes Glukoprotein mit niedrigem Molekulargewicht, welches im zentralen Nervensystem gebildet wird und ursprünglich für die Diagnose des Liquorverlustsyndroms verwendet wurde<sup>24</sup>. Aufgrund der Tatsache, dass BTP den Kriterien eines „idealen Markers“ entspricht, besteht die Hoffnung, dass es zusätzlich zum Serum-Kreatinin und Cystatin C Informationen über die GFR liefert, die deren Abschätzung noch weiter optimieren kann<sup>25</sup>. Auch für ein weiteres „Low-Molecular-Weight-Protein“, das Beta2-Mikroglobullin (B2M), wurden günstige Eigenschaften für die Anwendung als renaler Biomarker beschrieben, und es konnte gezeigt werden, dass es wie BTP und Cystatin C weniger von Alter und Geschlecht beeinflusst ist<sup>26,27</sup>. Allerdings steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder für BTP noch für B2M ein standardisiertes Analyseverfahren zur Verfügung, was die Anwendung in der klinischen Routine weiter erschwert. Bislang noch in der Entwicklungsphase befinden sich sogenannte „Biomarker-Panels“, die aus einer Reihe von Biomarkern zusammengesetzt sind, simultan bestimmt werden und im Zusammenspiel eine noch präzisere und weniger fehleranfällige GFR-Bestimmung ermöglichen sollen<sup>28-31</sup>. Zurzeit steht jedoch die genaue Zusammensetzung der renalen Biomarker für diese Panels nicht endgültig fest, und auch die Entwicklung standardisierter Laboranalyseverfahren wird voraussichtlich noch einige Zeit in Anspruch nehmen<sup>32</sup>.

### **1.3 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) im Alter**

Den Mechanismus des Nierenfunktionsverlustes im Alter besser verstehen und einordnen zu können ist von großer klinischer aber auch gesellschaftspolitischer Relevanz, denn bedingt durch den demographischen Wandel wird in Deutschland bis zum Jahr 2060 der

Anteil der über 60-Jährigen voraussichtlich auf um die 40 % steigen<sup>33</sup>. Dabei wird damit gerechnet, dass es in Folge zu einem weiteren Anstieg altersspezifischer Erkrankungen kommt, auch derjenigen, die das Herz-Kreislauf-System betreffen und sich damit auch auf die Nierenfunktion und -struktur auswirken können.

Wichtig bei der Beurteilung von Nierenerkrankungen in der Bevölkerung ist der Begriff der „chronischen Niereninsuffizienz (CKD)“, der definiert ist als Abnormalität der Nierenstruktur und/oder Nierenfunktion über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (als Ausdruck der Chronizität)<sup>34</sup>. Dabei kann die Ursache einer Nierenerkrankung unterschiedlichster Natur sein wie z. B. Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Medikamententoxizität, Infektionen oder Multiples Myelom als *systemische* Erkrankungen sowie z. B. Glomerulonephritiden, Harnsteine, Urogenitale Obstruktionen oder ANCA-Vaskulitiden als *primäre* Nierenerkrankungen. Als eingeschränkte Nierenfunktion gilt laut „*Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Initiative*“ eine GFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ein Nierenschaden wird zumeist im Urin diagnostiziert und stellt sich als erhöhter Albuminspiegel im Urin dar (Albuminurie), was in der Regel anhand einer pathologischen (>30 mg/g Kreatinin) „Albumin-Kreatinin-Ratio“ (ACR) gemessen werden kann, alternativ aber auch als pathologisches Urinsediment oder renale tubuläre Schäden histologisch diagnostiziert werden kann<sup>34</sup>. Die CKD-Klassifikation nach GFR-Level erfolgt in fünf Stadien (G1 bis G5): „CKD-Stadium 1“ entspricht einer normalen Nierenfunktion (GFR >90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mit dem gleichzeitigen Nachweis von Markern, die auf eine Nierenschädigung hinweisen (z. B. Albuminurie). Ab Stadium 3a, mit einer GFR von 59 bis 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, spricht man auch in Abwesenheit von Nierenschäden von einer CKD. Stadium 3a und 3b (GFR von 59 bis 45 bzw. 44 bis 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) entsprechen einer „milden CKD“, Stadium 4 (GFR von 30 bis 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) einer „schweren CKD“ und Stadium 5, mit einer GFR von <15ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, einer CKD im Endstadium.

Bezogen auf die Prävalenz der CKD, ist weltweit ein steigender Trend zu beobachten, was im englischen Sprachgebrauch mittlerweile dazu geführt hat, dass von einer „neuen, stillen Epidemie“<sup>35,36</sup> bzw. einer „epidemic of aging“ als „globale Herausforderung“<sup>37</sup> gesprochen wird. Dabei betrifft die CKD ca. 10–15% aller Erwachsenen in den USA, Europa und Asien<sup>38-40</sup>, wenn auch die Prävalenz mit steigendem Alter dramatisch ansteigt: von 4 % bei 20-39-Jährigen auf ca. 47 % bei über 70 Jährigen in den USA<sup>40</sup>. Systematische populationsbasierte Analysen zeigen allerdings, dass sich von den älteren Betroffenen ein Großteil im CKD-Stadium 3a oder 3b befindet<sup>41,42</sup>. Gleichzeitig ist der Anstieg der CKD-Prävalenz auch durch eine bessere Erfassung bzw. Diagnosestellung bedingt und zwar in Folge eines wachsenden Bewusstseins der Nierenfunktionseinschränkung und einer Einführung des automatisierten GFR Reporting im Laborbericht<sup>43</sup>. Denn durch die zusätzliche Angabe der eGFR im Laborbefund (neben dem Serum-Kreatinin) kommt es zu einer

prompteren Diagnosestellung einer reduzierten Nierenfunktion, und als Folge werden Patienten eher zur weiteren Abklärung zum Nephrologen überwiesen. Gleichzeitig ist die epidemiologische Datenlage der eingeschränkten Nierenfunktion, des Fortschreitens einer Nierenfunktionsstörung und der damit zusammenhängenden Prognose für ältere Menschen, auch in Deutschland, nur sehr lückenhaft, weshalb die altersunabhängige CKD-Stadieneinteilung der KDIGO Initiative, welche ohne Einbeziehung des Patientenalters gilt, kritisch diskutiert wird<sup>44,45</sup>.

Bei der Untersuchung der CKD im Alter und seiner klinischen Bedeutung gibt es somit eine Reihe von wichtigen Faktoren, die es mit in Betracht zu ziehen gilt, da sie Einfluss auf die Interpretation der vorhandenen Studienergebnisse haben können. Dies ist insbesondere die präzise Erfassung der Nierenfunktion im Alter von 70 Jahren und älter durch GFR-Schätzformeln<sup>46</sup> (siehe 1.5), um damit eine Zuordnung in die bestehenden CKD-Stadien zu ermöglichen. Dessen ungeachtet besteht weiterhin Uneinigkeit darüber, ob der Verlust der Nierenfunktion im Alter als physiologisch („renale senescence“) oder pathologisch (fragliche Nephrosklerose) zu werten ist<sup>47-49</sup>. Damit einher geht die Frage nach der klinischen Relevanz und Therapienotwendigkeit einer Nierenfunktionseinschränkung im Alter, die vor allem durch die Prognose des Patienten bestimmt wird<sup>50</sup>. All diese Fragen werden im Rahmen der Berliner Initiative Studie (BIS) untersucht.

#### **1.4 Die Berliner Initiative Studie**

Die Berliner Initiative Studie (BIS) ist eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie, die das Ziel hat, die Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz bei Personen ab 70 Jahren und älter zu untersuchen. Im Fokus der Studie stehen zum einen der natürliche Verlauf der Nierenfunktion über die Zeit sowie das Auftreten inzidenter CKD-Fälle und damit assoziierter Risikofaktoren und zum anderen die genaue Erfassung der CKD-Prävalenz in der Bevölkerungsgruppe der über 70-Jährigen.

Methodisch besteht die BIS aus zwei Teilen: einem longitudinalen Studienteil mit dem Ziel, die Studienprobanden über einen Zeitraum von acht bis zehn Jahren zu verfolgen, und einem cross-sektionalen Studienteil, in den longitudinalen Teil eingebettet, zur genauen Erfassung der Nierenfunktion mit Hilfe eines GFR-Goldstandardverfahrens (siehe 1.6). Von 2009 bis 2011 nahmen an dem longitudinalen Studienteil an 13 über Berlin verteilten Nierenpraxen 2069 Probanden (mittleres Alter 80,4 Jahre) teil und unterzogen sich einem standardisierten Interview (Komorbiditäten, Lebensstilfaktoren, sozioökonomische Faktoren, Medikamenteneinnahme) und einer genauen Untersuchung der Vitalparameter. Zusätzlich wurden Laborwerte aus Blut und Urin ermittelt und ein Teil des Materials für spätere Untersuchungen in einer Biobank aufbewahrt. Sämtliche Analysen der nephrologischen

Kernparameter wie Kreatinin und Cystatin C erfolgten mit standardisierten Assays, die mit hochwertigem Referenzmaterial vergleichbar sind, um damit eine internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten.<sup>19,51,52</sup>

Im Rahmen des cross-sektionalen Studienteils wurden 570 der 2069 Studienprobanden einer Iohexol Plasma Clearance-Messung, einem invasiven Goldstandardverfahren zur exakten Bestimmung der Nierenfunktion, unterzogen. Ziel dieser eingebetteten Validierungsstudie war es, die gemessene GFR mit den geschätzten GFR-Werten zu vergleichen und in weiterer Folge auch eine neue, altersadaptierte GFR-Schätzformel zu entwickeln.

Generell gilt, dass longitudinale Verlaufsdaten zur Nierenfunktion in der Altersklasse der über 70-Jährigen, verbunden mit einer validen internistischen und laborchemischen Phänotypisierung, die zusätzlich soziologisch-gerontologische Aspekte beinhaltet, in Deutschland kaum zu finden sind. So sind derlei Daten weder in dem *Dt. Erwachsenen Gesundheitssurvey* (DEGS)<sup>53</sup> des Robert Koch-Instituts noch in den publizierten Studienergebnissen der großangelegten repräsentativen Kohorten in Süd- bzw. Norddeutschland (*Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg* (KORA)<sup>54</sup> bzw. *Study of Health in Pomerania* (SHIP<sup>55</sup>)) enthalten.

## 1.5 Nierenfunktionsbestimmung im Alter

Die genaue Bestimmung der GFR kann sich bei Personen im Alter von 70 und älter als problematisch erweisen, denn weder die Cockcroft-Gault<sup>56</sup>-Formel noch die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-<sup>57</sup> bzw. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formeln<sup>58</sup> sind in älteren Personen entwickelt worden. Diese Schätzformeln ermitteln die GFR anhand von Serum-Kreatinin, Alter und Geschlecht. Während aber die MDRD-Formel für nierenkranke Personen im Alter bis 70 Jahren gut validiert ist, kommt es bei über 70-Jährigen, insbesondere bei gebrechlichen Patienten (da der Kreatinin-Spiegel im Blut von der Muskelmasse anhängig ist), mit der MDRD-Formel häufig zu einer Überschätzung der Nierenfunktion<sup>59</sup>. Dies konnte nicht nur für Nierenkranke, sondern auch für gesunde ältere Personen gezeigt werden<sup>60,61</sup> und führte u. a. dazu, dass die Prävalenz der Nierenerkrankung im Alter nicht korrekt abgebildet wurde. Diese formelbedingte Ungenauigkeit bei der Schätzung der Nierenfunktion kann auch zu Problemen bei der individuellen Patientenbehandlung führen, wenn etwa Maßnahmen wie die Anpassung der medikamentösen Therapie an die Nierenfunktion nicht korrekt erfolgen.

Schätzformeln, die zusätzlich zum Kreatinin auch den neueren alternativen renalen Biomarker Cystatin C beinhalten, könnten deshalb bei älteren Patienten von Vorteil sein<sup>17,18,62</sup>. Zum Studienbeginn der BIS lagen allerdings kaum Untersuchungen vor, die die Tauglichkeit

der Cystatin C enthaltenden GFR-Schätzformeln in älteren Personen anhand eines Goldstandardverfahrens validiert haben. Das weist auf das grundsätzliche Problem hin, dass ältere Personen in klinischen Studien meist unterrepräsentiert sind, so auch in den großen cross-sektionalen Datensätzen, in denen die Entwicklung und Validierung der gängigen GFR-Schätzformeln durchgeführt wurden<sup>57,58,60,63</sup>. Wiederholt wurde daher die Notwendigkeit für eine altersadaptierte GFR-Formel zur Sprache gebracht<sup>60,64,65</sup>.

## 1.6 Iohexol Clearance-Bestimmung als Goldstandardmethode

Die renale Clearance beschreibt ein virtuelles renales Plasmavolumen (ml), welches in einer vorgegebenen Zeiteinheit (min) von einer bestimmten Substanz befreit wird. Dabei nimmt man an, dass die Geschwindigkeit, mit der eine Substanz aus dem Plasma entfernt wird, derjenigen entspricht, mit der sie aus dem Urin entfernt wird. Durch die Verabreichung einer exogenen Substanz, die Eigenschaften eines „idealen Markers“ aufweist, kann anhand der renalen Clearance die GFR invasiv und damit unabhängig von möglichen non-GFR-determinants“ (siehe 1.2) bestimmt werden. Dabei unterscheidet man unterschiedliche Substanzen, u. a. Inulin, Iothalamat oder Iohexol, die für die invasive Messung der GFR (mGFR) in Frage kommen und damit als Goldstandardverfahren für die GFR genutzt werden können<sup>66</sup>. Diese Verfahren dienen dazu, die „wahre GFR“ so genau wie möglich zu bestimmen, da sie beim Menschen, direkt am Glomerulus, nicht gemessen werden kann.

Iohexol, ein nicht-ionisches, nicht-radioaktives und niedrig-osmolares Kontrastmittel<sup>67</sup>, hat durch seine Eigenschaft als „idealer Marker“ in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Durchführung der Plasma Clearance-Messung gewonnen. Dies liegt in erster Linie daran, dass es relativ günstig und sicher ist, bei der Verabreichung kaum Nebenwirkungen auftreten, die tubuläre Sekretion und Proteinbindung vernachlässigbar ist und nur eine sehr geringe extra-renale bzw. biliäre Ausscheidung stattfindet<sup>67-70</sup>. Auch ist bei der Plasma Clearance-Bestimmung kein aufwändiges und fehleranfälliges Urinsammeln notwendig; gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass es eine valide und attraktive Alternative zu der weitverbreiteten Urin Clearance-Bestimmung darstellt<sup>71</sup> und damit auch von Vorteil für die Durchführung im klinischen Alltag ist<sup>66</sup>. Generell erfolgt die invasive Bestimmung der Plasma Clearance durch einmalige intravenöse Iohexol-Bolusgabe mit nachfolgenden Blutabnahmen über vier bis zehn Stunden<sup>72,73</sup>.

Die Bestimmung der gemessenen GFR (mGFR) im Rahmen der cross-sektionalen Untersuchung von 570 BIS Probanden wurde nach dem Protokoll von Schwartz et al.<sup>74</sup> über fünf Stunden durchgeführt. Durch die Berechnung der Plasma-Clearance-Kurve (im Engl. als „area under the curve“ (AUC) bezeichnet) kann die Eliminationskurve von Iohexol aus dem Blut (als Funktion über die Zeit) dargestellt und damit die individuelle mGFR berechnet

werden<sup>74-76</sup>. Der Verlauf der Plasma Clearance wird in zwei Komponenten unterteilt: die schnelle Komponente, welche die Umverteilung der Markersubstanz im Extravasalraum beschreibt, und die langsame Komponente, die der renalen Elimination des Markers entspricht und damit wesentlich ist für die Berechnung der mGFR. Es ist bekannt, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer verzögerten Elimination der Markersubstanz aus dem Körper kommen kann, weshalb es einige Autoren als sinnvoll erachten, in solchen Fällen die Iohexol Clearance-Messung über 24 Stunden und bei besonders starker Einschränkung sogar über 72 Stunden durchzuführen<sup>77,78</sup>. Inwieweit eine Anpassung des Messzeitraums der Iohexol Plasma Clearance bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die mGFR-Bestimmung optimiert, war eine zusätzliche Fragestellung der BIS.

## **1.7 Fragestellung der Arbeit**

Die vorliegende Habilitationsschrift behandelt die Frage nach Häufigkeit und Verteilung der reduzierten Nierenfunktion (GFR unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bei Personen im Alter ab 70 Jahren. Um die Nierenfunktion möglichst genau zu erfassen, wurde in der vorliegenden Arbeit anhand von Originaldaten der Berliner Initiative Studie (BIS), die Iohexol Plasma Clearance-Messung als exaktes Goldstandardverfahren der GFR-Bestimmung verwendet. Ziel dieser invasiven GFR Messung in einer BIS-Subpopulation war zunächst die Entwicklung einer neuen altersspezifischen GFR-Schätzformel, um die Prävalenz reduzierter Nierenfunktion mit zufriedenstellender Präzision erfassen zu können. Zusätzlich sollte untersucht werden, wie verschiedene andere Parameter die Genauigkeit verbessern könnten: So bestand die Frage, ob der Iohexol-Messzeitpunkt Einfluss auf die Genauigkeit der Iohexol Clearance-Berechnung als Goldstandardverfahren haben würde oder ob der neue renale Biomarker Beta-Trace Protein (BTP) die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung im Alter noch zusätzlich optimieren kann. Ein weiteres Ziel war, anhand eines gemeinsamen internationalen Datensatzes aus über 6000 Patienten mit invasiv gemessener Nierenfunktion, eine altersübergreifende GFR-Schätzformel zu entwickeln, um eine GFR-Bestimmung unabhängig vom Alter mit ein und derselben Schätzformel zu ermöglichen.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Zwei neue Formeln zur Bestimmung der Nierenfunktion im Alter

Schaeffner, ES\*, Ebert, N\*, Delanaye, P, Frei, U, Gaedeke, J, Jakob, O, Kuhlmann, M, Schuchardt, M, Tölle, M, Ziebig, R, van der Giet, M, Martus, P. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years and older. *Ann Intern Med* 2012; 157:471-481. (\*contributed equally)

Ziel der Arbeit 1 war die Entwicklung einer neuen altersspezifischen Schätzformel zur Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten im Alter von 70 Jahren und älter. Die verfügbaren GFR-Schätzformeln waren in Personen von 70+ Jahren lange nicht validiert und bargen für diese Patientengruppe die Gefahr einer inkorrekten Einteilung in die etablierten Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz (CKD)<sup>79</sup>. Grundlage für die Analyse bildet die Berliner Initiative Studie (BIS)<sup>80</sup>, eine populationsbasierte Kohortenstudie mit insgesamt 2073 eingeschlossenen Studienprobanden, mit dem übergeordneten Ziel, die Epidemiologie der chronischen Nierenerkrankung im Alter genauer zu untersuchen. Zur GFR-Formelentwicklung wurde im Rahmen der longitudinal angelegten BIS bei einer Subpopulation von 610 aus 2073 Studienprobanden zusätzlich cross-sektional die Iohexol Plasma Clearance, eine invasive Methode zur genauen Messung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), durchgeführt. Hierbei wurde die GFR mit dem 2-Kompartiment-Modell für die Iohexol Clearance-Bestimmung berechnet, das dem Protokoll nach Schwartz et al.<sup>74</sup> folgt und sowohl die erste langsame („slow“) als auch die darauffolgende schnelle („fast“) Komponente der Iohexol-Elimination mitberücksichtigt. Von den 610 ursprünglich gemessenen Studienprobanden mussten 40 ausgeschlossen werden, da bei 27 Probanden die Goldstandardmessung unvollständig war, in zwölf Fällen die Berechnung der Iohexol Clearance nach Schwartz mit den vorhandenen Messwerten nicht möglich war und schließlich ein Proband mit einer mGFR von 300 ml/min/1,73m<sup>2</sup> als Ausreißer definiert wurde. Damit ergab sich eine endgültige Studienpopulation von insgesamt 570 Messungen. Bei 37 Studienprobanden waren nicht ausreichend viele Iohexol-Plasmamesspunkte vorhanden, so dass die langsame Komponente der GFR- Kurve mit Hilfe der Bröchner-Mortensen-Formel berechnet wurde<sup>75</sup>. Aus den 570 auswertbaren BIS-Studienprobanden (im Mittel 78,5 Jahre alt, 42,8 % Frauen, Prävalenz von Diabetes mellitus und Arterielle Hypertonie 24 % bzw. 76 % und eine mittlere gemessene GFR (mGFR) von 60,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurde der cross-sektionale BIS-Datensatz für die GFR-Formelentwicklung zusammengestellt. In einem zweiten Schritt erfolgte die Einteilung des Datensatzes in ein „development sample“ (Stichprobe für die Formelentwicklung mit n=285) und ein „learning sample“ (Stichprobe zur Formelvalidierung mit n=285). Die endgültige BIS2-Formel zur GFR-Bestimmung für Personen ab 70 Jahren enthielt Serum-Kreatinin, Serum Cystatin C, Geschlecht und Alter als GFR-abhängige Variablen. Damit setzt sich die Formel

wie folgt zusammen:  $BIS2 = 767 \times \text{Cystatin C}^{-0,61} \times \text{Kreatinin}^{-0,40} \times \text{Alter}^{-0,57} \times 0,87$  (falls weiblich). Da im klinischen Alltag der Biomarker Cystatin C nicht immer in der Routine vorliegt, entwickelten wir aus praktischen Gründen auch eine ausschließlich Kreatinin-basierte GFR-Formel ohne Cystatin C:  $BIS1 = 3736 \times \text{Kreatinin}^{-0,87} \times \text{Alter}^{-0,95} \times 0,82$  (falls weiblich). Die Präzision und Akkuratheit der altersspezifischen GFR-Formel ist allerdings durch Einbeziehung des Cystatin C-Werts genauer. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter GFR ( $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sollte die Schätzung der Nierenfunktion allerdings kritisch interpretiert werden, da zum größten Teil relativ nierengesunde Probanden in die BIS eingeschlossen wurden und damit keine sichere Aussage über die Nierenfunktionsbestimmung von schwer nierenkranken Personen gemacht werden kann<sup>81</sup>.



<https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003>

## 2.2 Prävalenz von reduzierter Nierenfunktion und Albuminurie im Alter - Die Berliner Initiative Studie

Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Schuchardt M, Tölle M, Wenning V, Schaeffner ES. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 1;32(6):997-1005.

In der zweiten Arbeit wurde unter Einbeziehung der gesamten Studienpopulation der Berliner Initiative Studie (BIS) mit insgesamt 2069\* Studienprobanden (mit mittlerem Alter von 80,4 Jahren; 52,6 % Frauen) erstmalig die Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion und damit einhergehender Risikofaktoren in einer populationsbasierten deutschen Alterskohorte untersucht. Alle Studienprobanden der BIS wurden aus dem Pool der Versicherten der „Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Nordost – Die Gesundheitskasse“ rekrutiert<sup>81</sup>. Die Baseline-Studiensite beinhaltete ein standardisiertes Interview mit Fragen zu soziodemographischen Faktoren, sozioökonomischem Status, körperlicher Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie zur medizinischen Vorgeschichte und Medikation. Zusätzlich wurde eine Blut- und Urinanalyse durchgeführt und arterieller Blutdruck, Puls, BMI und WHR erfasst. Im Fokus dieser Arbeit steht die cross-sektionale Analyse der Baseline-Parameter der Studiensite, die im Zeitraum zwischen November 2009 und Juni 2011 in Berlin stattfand<sup>82</sup>. Insgesamt ergaben sich folgende Prävalenzen: Diabetes mellitus 26,1 %, Arterieller Hypertonus 78,8 %, stattgehabter Schlaganfall 8,7 %, stattgehabter Myokardinfarkt 14 %, bekannte Krebserkrankung 22,6 %, Anämie 17,8 % und Adipositas (BMI  $\geq$  30) 26,5 %. Bezogen auf die nierenspezifischen Parameter zeigten zwischen 38 und 62% der Probanden eine eingeschränkte Nierenfunktion, je nachdem, welche GFR-Formel verwendet wurde, und 22,3 % eine Mikro- ( $\geq$  30 mg/g Kreatinin) bzw. 3,6 % eine Makroalbuminurie ( $\geq$  300 mg/g Kreatinin). Zusätzlich wurde das Auftreten von Morbiditäten in der BIS-Population zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit dem Auftreten von Morbiditäten in der gesamten AOK-Population der über 70-Jährigen alters- und geschlechtsgewichtet verglichen. Hierbei zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der Verteilung von Morbiditäten in beiden Gruppen bei einer maximalen Differenz zwischen AOK und BIS von 6 %. Zusammenfassend ist die BIS eine von wenigen populationsbasierten Alterskohorten, die Daten zur Nierenerkrankung und damit assoziierter Risikofaktoren bei Hochbetagten in Deutschland liefert und auch prospektiv wertvolle Erkenntnisse über diese wachsende Bevölkerungsgruppe bereitstellen wird.

\* Von den ursprünglich 2073 BIS Probanden aus der „Annals of Internal Medicine“ Arbeit konnten drei Probanden lediglich für die Iohexol Messung und nicht für die Baseline-Visite eingeschlossen werden und bei einem weiteren Probanden ergaben sich zu viele „missing data“, so dass er nicht berücksichtigt werden konnte. Das führte dazu, dass alle weiteren Analysen der BIS Kohorte mit einer Gesamtprobandenanzahl von 2069 durchgeführt wurden.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw079>

### **2.3 Iohexol Plasma Clearance-Messung bei Personen ab 70 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion – auf die Messzeitpunkte kommt es an**

Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M, Bartel J, Schuchardt M, Tölle M, Huang T, van der Giet M, Schaeffner E. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease – sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(8):1307-14.

In Arbeit 3 wurde die Iohexol Plasma Clearance-Messung als Goldstandardmethode der invasiven GFR-Bestimmung genauer untersucht. Diese Methode hat sich im letzten Jahrzehnt gegenüber herkömmlichen Methoden wie z. B. der Inulin oder Iothalamat Clearance-Messung durchgesetzt, insbesondere bei hochbetagten Personen, wo ein genaues Urinsammeln meist nicht valide möglich ist<sup>83</sup>. Für das aktuelle Satellitenprojekt der BIS wurden 104 weitere Probanden (mit mittlerem Alter von 79 Jahren) mit eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als: Serum-Kreatinin von  $\geq 1,5$  mg/dl) einer Iohexol Clearance-Messung unterzogen. Zusätzlich zu der regulären Messdauer von fünf Stunden wurde bei allen Probanden nach 24 Stunden eine zusätzliche Blutprobe entnommen, um mit der späten Iohexolkonzentration die Eliminationskurve des Iohexols aus dem Plasma bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion genauer zu bestimmen. Diese Methode ist aufwendiger als die Standarduntersuchung und wird daher in der Routine praktisch nicht durchgeführt. Sie ist jedoch wichtig für die Überlegung, inwieweit die Wahl der Iohexolabnahmezeitpunkte einen Einfluss auf die Berechnung der mGFR hat. Im direkten Vergleich der Iohexol Clearance über fünf bzw. 24 Stunden korrelierten beide Ergebnisse eng miteinander. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass der Messzeitraum, über den Iohexolproben abgenommen wurden, einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des Goldstandardverfahrens hat. Die mittlere mGFR über fünf Stunden war mit  $29 \pm 9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deutlich höher als die mGFR-Messung über 24 Stunden mit  $23 \pm 8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, was einem mittleren mGFR-Unterschied von 5,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einem prozentualen Unterschied von 29 % entspricht. Bei Personen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR  $\leq 30$  ml/min/ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war der prozentuale Unterschied der beiden mGFR-Messmethoden mit 35 % sogar noch höher. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Iohexol Clearance-Messung bei älteren Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion klar abhängig ist von dem Zeitraum der letzten Iohexolplasmaprobe. So führte eine Iohexol Clearance-Messung über fünf Stunden zu einer deutlichen Überschätzung der gemessenen GFR im Vergleich zur Messung über 24 Stunden. Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig die Entwicklung eines standardisierten Protokolls für das Goldstandardverfahren der Iohexol Plasma Clearance ist.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfv116>

## 2.4 Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate mit Kreatinin und Cystatin C bei Kindern, Adoleszenten, Erwachsenen und Alten

Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen B, Melsom T, Lamb E, Rule A, Turner S, Glassock R, de Souza V, Selistre L, Goffin K, Pauwels S, Flamant M, Ebert N. Estimating Glomerular Filtration Rate for the Full Age Spectrum from Serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transpl.* 2017; 32(3):497-507.

Ziel der vierten Arbeit war es, eine „universelle“ GFR-Schätzformel zu entwickeln, die basierend auf den renalen Biomarkern Kreatinin (SCr) und Cystatin C (Scys) eine möglichst valide und akkurate Bestimmung der Nierenfunktion bei gesunden und nierenkranken Kindern, Adoleszenten, Erwachsenen und Hochbetagten ermöglicht. Auch würde eine GFR-Schätzformel, die das gesamte Lebensspektrum von Jung bis Alt umfasst, die biologisch nicht plausiblen GFR-Sprünge ausgleichen können. Diese treten dann auf, wenn z. B. ein pädiatrischer Patient 18 Jahre alt wird und ein Wechsel zu Erwachsenen-Formeln erfolgt bzw. ein Patient in das „Hochbetagten Alter“ eintritt und altersspezifische Formeln verwandt werden. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Scys zur Abschätzung der Nierenfunktion bei Erwachsenen und älteren Patienten die Akkuratheit und Präzision erhöht<sup>81,84</sup>. Gleiches konnte auch für Kinder gezeigt werden<sup>16,26</sup>. Um die Abschätzung der Nierenfunktion durch GFR-Bestimmung vereinheitlicht für Patienten in jedem Alter zu ermöglichen, wurde 2016 die „Full Age Spectrum“ (FAS)<sub>cr</sub> als Kreatinin-basierte GFR-Schätzformel<sup>85</sup> für Patienten ab einem Alter von 2 bis ca. 100 Jahren neu entwickelt. Darauf aufbauend wurden in der aktuellen Arbeit Daten aus elf unterschiedlichen Kohorten ausgewertet, die insgesamt 6132 Personen mit gemessener Nierenfunktion (mGFR) umfassen, um unter Einbeziehung der Variablen mGFR, Scr, ScysC, Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht die neue Kreatinin- und Cystatin C-basierte FAS<sub>combi</sub>-Schätzformel<sup>86</sup> zu evaluieren. Hierbei konnte gezeigt werden, dass für Kinder und Heranwachsende (bis zu einem Alter von 18 Jahren) die neue FAS<sub>comb</sub>-Formel, im Gegensatz zu herkömmlichen kinderspezifischen GFR-Formeln, mit einem P30-Wert von 92,1 % vs. 68,8 % und 76,6 % deutlich besser abschnitt. Sowohl bei erwachsenen als auch bei hochbetagten Patienten zeigte die FAS<sub>comb</sub>-Formel im Vergleich zur CKD-EPI<sub>cr/cys</sub>-Formel eine sehr ähnliche Messgenauigkeit (P30-Wert von 89,9 vs 88,2 % und 91,2 % vs 85,6 %). Damit ist es erstmalig gelungen, eine neue GFR-Schätzformel zu entwickeln, die nicht nur für Patienten in allen Altersgruppen anwendbar ist, sondern auch sowohl Kreatinin als auch Cystatin C als aktuelle in der laborchemischen Routine verfügbare renale Biomarker einbezieht.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw425>

## 2.5 Beta-Trace Protein als neuer renaler Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion im Alter

Ebert N, Koep C, Schwarz K, Martus P, Mielke N, Bartel J, Kuhlmann M, Gaedeke J, Toelle M, van der Giet M, Schuchardt M, Schaeffner E. Beta-Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *Sci Rep*. 2017; 4;7(1):12656.

In der Arbeit 5 wurde untersucht, inwieweit der neue, in der laborchemischen Routinebestimmung noch nicht verfügbare renale Biomarker Beta-Trace Protein (BTP), die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung durch GFR-Schätzformeln verbessern kann. In 566 Probanden im Alter von 70 Jahren und älter wurden neben der invasiven Messung der Nierenfunktion (mGFR) auch BTP, Kreatinin (Scr) und Cystatin C (Scys) im Serum bestimmt<sup>87</sup>. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination aus allen drei renalen Biomarkern sowie Alter und Geschlecht des Patienten die beste Vorhersage der mGFR getroffen werden konnte ( $r^2$ -Korrelation von 0,83), wobei dieses Ergebnis allerdings nur unwesentlich besser ausfiel als die Kombination von Scr und Scys mit einem  $r^2$  von 0,82. Das BTP alleine zeigte gegenüber den aktuell gebräuchlichen renalen Biomarkern Scr oder Scys (unter Miteinbeziehung von Alter und Geschlecht) eine deutlich schlechtere Vorhersagefähigkeit der mGFR (0,67 vs 0,74 und 0,78). In einer zusätzlichen Subgruppenanalyse der BIS-Kohorte konnten wir keinen klaren Mehrwert des BTPs bei der GFR-Bestimmung von Patienten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus oder Body Mass Index von unter 25 oder über 30 (Bereiche, in denen das Kreatinin zum Beispiel ungeeignet sein mag) finden. Zusammenfassend scheint der neue renale Biomarker BTP bei der Bestimmung der Nierenfunktion im Alter nicht zu einer verbesserten Vorhersage der mGFR zu führen, insbesondere dann, wenn der Scys-Wert des Patienten bekannt ist. Im Rahmen der Validierung von aktuell verfügbaren BTP-basierten GFR-Schätzformeln in der BIS-Kohorte zeigte die  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ -Formel<sup>88</sup> die beste Vorhersagekraft der mGFR.



<https://doi.org/10.1038/s41598-017-12645-4>

### **3 Diskussion**

Die fünf dargestellten Arbeiten beinhalten Originaldaten der Berliner Initiative Studie (BIS), einer populationsbasierten Kohortenstudie, die sich mit der exakten Untersuchung der Nierenfunktion bei Patienten im Alter von 70 Jahren und älter beschäftigt. Dafür wurde bei 570 der BIS-Studienprobanden zusätzlich eine einmalige invasive Iohexol Plasma Clearance-Messung als Goldstandard der Nierenfunktionsbestimmung durchgeführt. In Folge konnten dadurch zwei neue altersspezifische GFR-Schätzformeln entwickelt werden: die Kreatinin-basierte BIS1 und die kombinierte Kreatinin- und Cystatin C-basierte BIS2-Formel. Zusätzlich wurde die Prävalenz von reduzierter Nierenfunktion und Albuminurie in der gesamten BIS-Kohorte mit insgesamt 2069 Probanden mit mittlerem Alter von 80,4 Jahren untersucht. Auch der Einfluss des Messzeitraums der Plasmaproben auf die Genauigkeit der Iohexol Clearance-Berechnung als Goldstandardverfahren wurde an 104 zusätzlichen BIS-Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. In Kooperation mit zehn internationalen Arbeitsgruppen ist ein Datensatz aus 6132 Probanden mit invasiv gemessener Nierenfunktion entstanden, womit die altersübergreifende Kreatinin- bzw./und Cystatin C-basierte Full Age Spectrum (FAS)-Formeln entwickelt wurden, die vom 2-jährigen Kind bis zum 100-Jährigen durchgehend anwendbar sind. Schließlich wurde der Einfluss des neuen renalen Biomarkers Beta-Trace Protein (BTP) auf die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung im Alter überprüft.

#### **3.1 Nierenfunktionsbestimmung im Alter**

Mit Hilfe des cross-sektionalen Datensatzes von 570 BIS-Studienteilnehmern, die einer Iohexol Clearance-Bestimmung unterzogen wurden, konnten zwei neue altersspezifische GFR-Schätzformeln entwickelt werden, um die GFR von Personen im Alter von 70 Jahren und älter genauer als zuvor abzuschätzen. Dies war zum einen die Kreatinin-basierte BIS1 und zum anderen die kombinierte Kreatinin- und Cystatin C-basierte BIS2-Formel. Im Vergleich zu Schätzformeln, die nicht spezifisch für ältere Personen entwickelt wurden, zeigten beide BIS-Formeln eine bessere Präzision und höhere Akkuratheit, insbesondere bei Personen, die eine geschätzte GFR (eGFR) von über 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen<sup>81</sup>. Dieser Umstand ist sehr wichtig, da bis zum Zeitpunkt, zu dem die BIS-Formeln entwickelt wurden, keine validierte Formel zur GFR-Abschätzung für ältere Erwachsene mit normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion zur Verfügung stand.

Einige Ergebnisse der vorliegenden Daten waren überraschend und zeigen auf, dass es sich bei Hochbetagten um eine spezielle Bevölkerungsgruppe handelt, in der unsere herkömmlichen Annahmen und Erfahrungen nicht notwendigerweise zutreffen müssen. Die

MDRD-Formel<sup>57</sup> zum Beispiel unterschätzt in den meisten Patientengruppen mit normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion die eGFR, wohingegen sie in der BIS- Studienpopulation im Vergleich zu den BIS-, der CKD-EPI-<sup>84</sup> und Cockcroft-Gault-<sup>56</sup> Formeln die eGFR eher überschätzte. Damit wird die Prävalenz von eingeschränkter Nierenfunktion im Alter mit der MDRD-Formel eher unterschätzt, eine Beobachtung, die mit aktuellen Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmt<sup>9,89</sup>. Das bemerkenswerteste Ergebnis war, dass die Hinzunahme von Cystatin C in die GFR-Formel (BIS2) als zweitem renalem Biomarker den Effekt von Alter und Geschlecht verringerte. Damit bestätigt sich die Annahme, dass Cystatin C im Vergleich zum Kreatinin unabhängiger ist von Alter und Geschlecht, weshalb es eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Nierenfunktion von Patienten im höheren Alter spielt<sup>17,62,90</sup>.

Der Nachweis von Cystatin C in der klinischen Routine hat in den letzten Jahren auch dadurch an Bedeutung gewonnen, dass es seit 2010 einen internationalen Assay-Standard für die Cystatin C-Analyse gibt<sup>91</sup>. Dadurch ist die Anwendbarkeit des im Verhältnis zum Kreatinin relativ neuen Biomarkers erheblich verbessert und auch die breite laborchemische Anwendung valider gewährleistet worden<sup>92,93</sup>.

Für die Beurteilung neuer GFR-Schätzformeln ist es grundsätzlich notwendig, dass deren Tauglichkeit zusätzlich in externen Validierungskohorten überprüft wird. Die externe Validierung von GFR-Formeln ist insbesondere deshalb wichtig, da Formeln fast immer am besten abschneiden, wenn sie intern im eigenen Datensatz validiert werden<sup>94</sup>. Die BIS-Formeln wurden nach ihrer Veröffentlichung 2012 in mehreren internationalen Studien extern mit sehr gutem Ergebnis validiert<sup>95-99</sup>. Insbesondere im Vergleich zu der bis dahin etablierten MDRD-Formel konnte eine bessere Präzision und Akkuratheit gefunden werden.

### **3.2 Prävalenz von eingeschränkter Nierenfunktion und Albuminurie im Alter**

Für die Längsschnittuntersuchung der populationsbasierten BIS ist es gelungen, insgesamt 2069 Personen in die Baseline-Visite einzuschließen, von denen 50,7 % zwischen 70 und 80 Jahren alt waren und entsprechend 49,3 % ein Alter von über 80 Jahren aufwiesen. Der cross-sektionale Vergleich innerhalb der Studienpopulation zeigte eine höhere Prävalenz der meisten Komorbiditäten bei den über 80-Jährigen gegenüber der Gruppe der 70- bis 80-Jährigen. Besonders ausgeprägt war dies bei der Anämie und dem Vorliegen einer reduzierten GFR ( $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), die bei über 80-Jährigen mehr als doppelt so häufig auftraten. Interessanterweise waren jedoch Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Body Mass Index (BMI) in der älteren Studiengruppe nicht erhöht. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass ältere Menschen mit Diabetes eine höhere Sterblichkeit aufweisen und der diastolische Blutdruck sowie der BMI mit zunehmendem Alter und Gebrechlichkeit tendenziell

abfallen<sup>100,101</sup>. Gründe hierfür könnten zum Beispiel das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz oder Malnutrition sein. Die Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede innerhalb der BIS-Kohorte zeigte insofern interessante Merkmale, als dass ältere Frauen im Vergleich zu den Männern weniger Risikofaktoren und Komorbiditäten aufwiesen, obwohl sie im Schnitt einen geringeren sozioökonomischen Status aufwiesen. Überraschend hoch war der Unterschied mit fast zweieinhalbfach niedriger Prävalenz für Anämie, Myokardinfarkt und Makroalbuminurie (>300 mg/g Kreatinin) gegenüber den männlichen Studienprobanden.

Die Untersuchung der nierenspezifischen Parameter ergab, dass eine reduzierte GFR, geschätzt mit der BIS2-Formel, bei mehr als der Hälfte (53,1%) der gesamten Studienprobanden vorlag. Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Nierenfunktion ist allerdings hervorzuheben, dass das Niveau erheblich von der Wahl der GFR-Schätzformel abhängig war. So lag beispielsweise die Prävalenz von GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit 37,9 % deutlich niedriger, wenn die CKD-EPI Formel verwandt wurde. Um die in der BIS gefundenen Prävalenzen von reduzierter Nierenfunktion besser einschätzen zu können, wurden zum internationalen Vergleich Daten anderer populationsbasierter Kohorten verwendet; so zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung mit US-amerikanischen Daten des National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), wo bei den über 70-Jährigen eine Prävalenz von 37,8 % beobachtet wurde. Auch bei einer kanadischen Studie mit Probanden mit mittlerem Alter von 76 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 35,5%<sup>40,102</sup>. Einschränkend sei zu diesen Vergleichsstudien angemerkt, dass es weltweit sehr wenige Alterskohorten gibt, die sich explizit mit der Nierenfunktion beschäftigen, weshalb Cystatin C häufig nicht in die laborchemische Analyse aufgenommen wird. Auch wird zu Vergleichszwecken von Krankheitshäufigkeiten oder -risiken oft nur das obere Altersstratum von großen Kohortenstudien verwendet, die aber primär die Untersuchung von Hochaltrigen nicht als Schwerpunkt ihrer Studie festgelegt hatten.

Ein weiterer wichtiger Faktor, um die Nierengesundheit in der BIS zu beurteilen, ist das Ausmaß an Mikro- (>30 mg/g Kreatinin) und Makroalbuminurie (>300 mg/g Kreatinin). Auch hier bestätigte sich, dass national und international nur sehr wenige Vergleichsdaten im Alter ab 70 Jahren erhoben wurden. Insgesamt zeigte sich bei 26 % der BIS-Studienteilnehmer eine Albuminurie, von denen 3,6 % eine Makroalbuminurie aufwiesen. Diese Ergebnisse waren in Übereinstimmung mit NHANES III-Daten, bei denen in 21,2 % der über 70-Jährigen und in 32,7 % der über 80-Jährigen eine Albuminurie festgestellt wurde und auch das Verhältnis von Mikro- zu Makroalbuminurie sehr ähnlich zu dem der BIS war<sup>103</sup>.

Zusätzlich wurde im Rahmen der BIS die Nierenfunktion mit einer Reihe von aktuell gebräuchlichen Kreatinin- und/oder Cystatin C-basierten GFR-Schätzformeln gemessen. Dabei konnte erneut gezeigt werden, dass die Bestimmung der eGFR bei älteren Personen stark abhängig ist von der verwendeten Formel und als Konsequenz auch die Prävalenz von

reduzierter GFR eine große Bandbreite aufwies<sup>104,105</sup>. Dieser Umstand sollte grundsätzlich mitberücksichtigt werden, wenn es um die Prävalenzbestimmung der reduzierten GFR bzw. CKD im Alter geht. Bezogen auf den Verlauf der renalen Biomarker im Alter ergab die cross-sektionale Analyse der BIS-Daten, dass im Alter zwischen 70 und 100 Jahren sowohl Serum-Kreatinin und Cystatin C als auch der mediane ACR-Wert mit zunehmendem Alter ansteigen.

Im Rahmen der BIS erfolgte die Rekrutierung der Studienprobanden in Kooperation mit der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Nordost. Die AOK verschickte im Namen der BIS-Projektleiterinnen an ihre Versicherten im Alter von 70 Jahren und älter Einladungsschreiben zu einer kostenlosen „Nieren Check-up“-Untersuchung. Daraufhin meldeten sich insgesamt 8,1 % der angeschriebenen Versicherten zurück. Durch die Zusammenarbeit mit der AOK Nordost ergab sich die einmalige Gelegenheit, dass Morbiditäten der BIS-Teilnehmer mit denjenigen der gesamten AOK-Versicherten im Alter von 70 Jahren und älter verglichen werden konnten. Hierfür wurden Abrechnungsdaten verwendet und das Auftreten wichtiger Morbiditäten wie z. B. CKD, Myokardinfarkt und Schlaganfall der BIS-Teilnehmer berechnet und mit Abrechnungsdaten der gesamten AOK-Versicherten im Alter von 70+ alters- und geschlechtsgewichtet verglichen. Diese Prüfung der Repräsentativität der BIS-Kohorte wies erfreulicherweise ein sehr hohes Maß an Übereinstimmung auf und zeigte, entgegen den Erwartungen, dass die BIS-Teilnehmer nicht gesünder waren als die gesamte Gruppe der AOK-Versicherten gleichen Alters und Geschlechts.

### **3.3 Einfluss des Messzeitraums auf den Goldstandard der Iohexol Plasma Clearance bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

In einer Vielzahl von klinischen Szenarien ist es wichtig, dass die Nierenfunktion äußerst präzise und verlässlich gemessen werden kann, insbesondere dann, wenn Patienten in höherem Grad chronisch nierenkrank sind (CKD-Stadium 4), der Nierenfunktionsverlauf über die Zeit genau beurteilt werden soll (z. B. bei progressivem Abfall der Nierenfunktion), eine Lebend-Nierenspende geplant ist oder ein nierentoxisches Medikament mit engem therapeutischem Bereich verabreicht werden soll<sup>106</sup>. Gleiches gilt für Szenarien, wo anhand von epidemiologischen Studienergebnissen verbindliche Empfehlungen für die Bestimmung der Nierenfunktionsmessung gegeben werden.

Im Zusammenhang mit der Wahl der Goldstandard-Technik für die Nierenfunktionsmessung wird mittlerweile von einer Mehrzahl wissenschaftlicher Forschergruppen, die sich mit der genauen GFR-Bestimmung in älteren Personen beschäftigen, die Plasma Clearance- gegenüber der Urin Clearance-Methode bevorzugt. Dies hängt damit zusammen, dass sie im klinischen Alltag meist weniger aufwendig durchführbar

ist, da kein engmaschiges Urinsammeln oder Katheterisieren nötig ist und sie dadurch eine geringe Fehleranfälligkeit aufweist, insbesondere bei hochbetagten Patienten<sup>104,107,108</sup>.

Die Nierenfunktion exakt mit exogenen Markern zu messen, statt sie mit Hilfe von Schätzformeln herzuleiten, ist generell zeitaufwendiger und invasiver, da mehrere Blutabnahmen notwendig sind und vorher eine Markersubstanz intravenös verabreicht werden muss. Dabei gilt, dass die Messung der Nierenfunktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine noch größere Herausforderung darstellt, da der Messzeitraum der Clearance-Bestimmung sehr genau ausgewählt werden sollte. Durch die BIS Iohexol Clearance-Messung von 104 nierenkranken Studienteilnehmern im Alter ab 70 Jahren ist es uns gelungen, den Einfluss eines Iohexol-Messprotokolls über fünf Stunden im Vergleich zu einem über 24 Stunden auf das mGFR-Ergebnis zu quantifizieren. Die Grundlage für dieses Studienprotokoll war die Tatsache, dass einige Autoren für die korrekte Nierenfunktionsmessung bei Patienten mit bestehender CKD eine 24h-Iohexol Clearance empfehlen<sup>77,109</sup>. Bis dato existieren allerdings keine einheitlichen Protokolle für die Iohexol Clearance-Messung zur GFR-Bestimmung in älteren CKD Patienten, weshalb international meist unterschiedliche Messzeiträume verwendet werden<sup>97,110-112</sup> und damit methodologische Annäherungen an die sogenannte „wahre GFR“ erheblich variieren. Die Ergebnisse der 104 BIS-Studienprobanden mit simultaner Iohexol Plasma Clearance-Messung über fünf bzw. 24 Stunden zeigten persistente Messunterschiede (Bias); so wurde mit dem 24h-Protokoll eine um ca. 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (29 %) niedrigere mGFR gemessen als mit dem 5h-Protokoll. Besonders ausgeprägt (35 %) war der Bias bei Patienten mit deutlich eingeschränkter GFR ( $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), was die Tatsache unterstreicht, dass bei diesen Patienten eine verlängerte Eliminationszeit der Markersubstanz vorliegt und daher die Messung der Iohexol Clearance entsprechend länger durchgeführt werden sollte<sup>77</sup>. Da es im klinischen Alltag nicht immer möglich ist, insbesondere ältere Patienten über 24 Stunden zu binden, wurde eine Korrekturformel entwickelt, die es ermöglicht, aus Ergebnissen der Iohexol Clearance-Messungen über 5 Stunden den korrekteren 24h-Messwert zu berechnen. So ist es mit einer Präzision von ca.  $\pm 2,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (einfache Standardabweichung vom Schätzwertes) möglich, den genaueren 24h-mGFR-Messwert aus der klinisch einfacher umsetzbaren 5h Iohexol Clearance-Messung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion abzuschätzen. Interessanterweise zeigte sich, dass von allen derzeit in der klinischen Routine verfügbaren eGFR-Schätzformeln die Kreatinin-basierte Revised Lund Malmö Formel<sup>113</sup> die beste Annäherung an die über 24 Stunden gemessene GFR ergab und damit in älteren CKD-Patienten, im Vergleich zur MDRD- und CKD-EPI-Formel, besser abschnitt.

Generell sollte bei der Interpretation der 24h Iohexol Clearance mit in Betracht gezogen werden, dass der niedrigere mGFR-Wert auch physiologisch durch tageszeitliche Variationen<sup>114</sup> oder eine herabgesetzte glomeruläre Aktivität während der tiefen Schlafphasen

in den frühen Morgenstunden<sup>115</sup> mitverursacht werden könnte. Auch kann die intra-individuelle Variabilität der Iohexol Clearance-Methode einen Einfluss auf die Messunterschiede haben. Um diese zu untersuchen, hat Gaspari<sup>116</sup> et al. wiederholte Iohexol Clearance-Messungen in Studienprobanden durchgeführt und dabei eine Variabilität von ca. 5,5 % gefunden. Selbst wenn man aber die intra-individuelle Variabilität von 5,5 % in den gefundenen Messunterschied von 29 % bei der BIS einkalkuliert, bleibt eine deutliche Differenz von 18 % bestehen. Zusammengefasst zeigen die aktuellen Ergebnisse, wie wichtig es ist, sich in Zukunft einheitlich auf ein standardisiertes Protokoll für das Goldstandardverfahren der Iohexol Plasma Clearance zu einigen.

### **3.4 Von altersspezifischen GFR-Schätzformeln für die Nierenfunktionsbestimmung zur altersübergreifenden Full Age Spectrum (FAS)-Formel**

In der klinischen Routine wird zur Abschätzung der Nierenfunktion eine Reihe von unterschiedlichen Formeln verwandt, wobei sich die Auswahl nach dem Alter und dem Geschlecht des betreffenden Patienten richtet. Seit im Jahr 1976 Cockcroft und Gault erstmals eine Formel zur Abschätzung der Kreatinin Clearance entwickelt haben<sup>56</sup>, sind viele Formeln für unterschiedliche Patientengruppen hinzugekommen, ohne dass es für deren Anwendung eine einheitliche Empfehlung gäbe. Die Auswahl der GFR-Formel kann insbesondere dann besonders problematisch sein, wenn Patienten aus dem „Kindesalter“ herauswachsen oder ein Alter von über 70 Jahren erreicht haben. Grundsätzlich standen für pädiatrische Patienten kinderspezifische Formeln, für Erwachsene und Hochbetagte wiederum andere Formeln zur Verfügung<sup>85</sup>. Darüber hinaus kommen bei schwarzen und asiatischen Patienten bei der Abschätzung der GFR spezielle Korrekturfaktoren für Ethnizität zur Anwendung, deren Validität für die MDRD- und CKD-EPI-Formeln jedoch unlängst in einer Kongolesischen Studienpopulation in Frage gestellt wurde<sup>117</sup>.

Seit 2016 steht die Kreatinin-basierte Full Age Spectrum (FAScr)-Formel zur Verfügung, die ab einem Alter von 2 bis 100 Jahren angewendet werden kann<sup>85</sup>. Das Prinzip der FAScr basiert auf der physiologischen Annahme, dass die GFR eines Gesunden ca. 108 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt und im Alter von 2 bis 40 konstant verläuft, bevor sie ab dem 40. Lebensjahr um ca. 1 ml/Jahr abfällt. Um die GFR mit Kreatinin und/oder Cystatin C möglichst präzise über den gesamten Lebensverlauf messen zu können, wurde von Pottel und Kollegen das Schlüsselprinzip der „Normalisierung“ entwickelt. Bei diesem Prinzip werden die Einflussfaktoren von Alter (beim Kreatinin z. B. die unterschiedliche Kreatinin-Generierung während des Kindesalters) und Geschlecht (Frauen haben aufgrund der geringeren Muskelmasse einen niedrigeren Serum-Kreatinin-Wert als Männer) auf die Serumkonzentration der renalen Biomarker mit in Betracht gezogen. Durch die Anwendung

des sogenannten Normalisierungsfaktors „Q“ kann eine alters- und geschlechtsunabhängige Form für Kreatinin und auch Cystatin C berechnet werden<sup>86</sup>. Der Normalisierungsfaktor „Q“ beträgt für Personen ab 18 Jahren für Serum-Kreatinin bei männlichen Personen 0,90 mg/dl und bei weiblichen Personen 0,70 mg/dl. Die Verwendung des Normalisierungsfaktors bei Personen unter 18 Jahren ist etwas komplexer, da er stark altersabhängig ist und daher für die korrekte GFR-Schätzung mit der Kreatinin-basierten FAScr-Formel je nach Alter des pädiatrischen Patienten variiert (siehe Tabelle 1 in: Pottel et al., An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* (2016)<sup>85</sup>). Für Cystatin C ist weder im Kindesalter noch bezogen auf das Geschlecht eine Anpassung nötig, und so beträgt der „Q“-Wert für die Cystatin C-basierte FAS (FAScys) bei Personen bis zu einem Alter von 70 Jahren 0,82 mg/dl und bei Personen über 70 Jahren 0,95mg/dl. Generell werden die Normalisierungsfaktoren mit Hilfe von nierengesunden Vergleichspopulationen berechnet, und durch die Anwendung von „Serum-Kreatinin/Q“ bzw. „Serum Cystatin C/Q“ ergibt sich für beide Biomarker eine Normalverteilung um den Mittelwert von 1 und mit der 2,5. sowie 97,5. Perzentile von 0,67 und 1,33. Das heißt, dass im Gegensatz zu den Serumkonzentrationen von Kreatinin und Cystatin C die Werte von beiden normalisierten Biomarkern normalverteilt sind. Dadurch können beide Biomarker in normalisierter Form sowohl alleine als auch in Kombination miteinander in die FAS-Formel eingesetzt werden. Die Wahl, einen Biomarker oder die Kombination beider in die FAS-Formel einzusetzen, sollte im klinischen Kontext erfolgen, besonders dann, wenn eine Erkrankung bekannt ist, die entweder Kreatinin oder Cystatin C als renalen Biomarker ungünstig beeinflusst. Serum-Kreatinin als alleinigen Biomarker zu verwenden ist vor allem dann nicht sinnvoll, wenn z. B. ein ausgeprägter Muskelschwund (in anorektischen Patienten oder solchen mit Muskelerkrankungen wie der Duchennes-Muskeldystrophie) vorliegt. Auch bei immobilen oder älteren kachektischen Patienten mit reduzierter Muskelmasse, bei übermäßigem Fleischkonsum oder einem gesteigerten Muskelaufbau bei Athleten ist die alleinige Anwendung von Kreatinin zur Berechnung der Nierenfunktion nicht anzuraten. Im Gegenzug gilt es, die Ergebnisse von Cystatin C kritisch zu hinterfragen, wenn Patienten z. B. hohe Glucocorticoiddosen verabreicht bekommen<sup>118</sup>, in hohem Maße übergewichtig sind, rauchen, unter einer ausgeprägten Schilddrüsenfunktionsstörung leiden oder eine chronisch entzündliche Erkrankung bekannt ist<sup>16,20,119,120</sup>.

Der große Vorteil der FAS-Formel liegt in der Möglichkeit, je nach klinischer Konstellation, Alter und Geschlecht des Patienten die Wahl über die Anwendung der normalisierten Biomarker zu treffen und dabei stets die eine Grundform der FAS-Formel verwenden zu können. Zusätzlich ist es möglich, die Nierenfunktion im Kindes- und Erwachsenenalter gleichermaßen abzuschätzen, wodurch verhindert wird, dass es durch den



Wechsel von Kinder- auf Erwachsenen-Schätzformeln zu einem künstlichen „GFR-Sprung“ kommt<sup>85</sup>.

Die Validierung der FAS in insgesamt 6132 Studienprobanden aus Europa und den USA ergab, dass die neu entwickelte Cystatin C-basierte  $FAS_{cysC}$ -Formel insgesamt bessere Ergebnisse zeigte als die alternative Causasian Asian Paediatric Adult Cohort (CAPA)-Formel<sup>93</sup> oder Cystatin C-basierte Schwartz-Formel<sup>121</sup> und genauso gut abschnitt wie die CKD-EPI<sub>cys</sub><sup>84</sup>. Demgegenüber zeigte die Kreatinin- und Cystatin C-basierte  $FAS_{combi}$ -Formel insgesamt die beste Vorhersagefähigkeit der mGFR; besser auch als die kombinierte CKD-EPI<sub>cr/cys</sub><sup>22</sup>, mit der Ausnahme von Patienten mit reduzierter GFR von  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wo mit beiden Formeln sehr ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Auch im Vergleich zur kombinierten BIS2-Formel zeigte sich bei Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eine gleichwertige Anwendbarkeit. Damit erwiesen sich in einer großen Anzahl von Studienprobanden mit gemessener GFR in allen Altersgruppen (von 2 bis 100 Jahren) die FAS-Formeln als hervorragende Alternative zu den gängigen GFR-Schätzformeln. Ebenso konnte durch die Hinzunahme von Cystatin C in die FAS-Formel mit sehr gutem GFR-Prädiktionsergebnis erneut das Prinzip der Normalisierung von renalen Biomarkern als valides Verfahren für die Bestimmung der Nierenfunktion bestätigt werden.

### **3.5 Der Einfluss von Beta-Trace Protein auf die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung im Alter**

Die Verlässlichkeit der GFR-Bestimmung durch Schätzformeln zu optimieren ist ein langjähriges Ziel der klinisch-nephrologischen Forschung. Dies ist deshalb von Bedeutung, da damit der Entscheidungsprozess für die Diagnosestellung der chronischen Nierenerkrankung (CKD), die Anpassung von Medikamentendosierungen, die Verabreichung von Kontrastmitteln, der Beginn einer Nierenersatztherapie, die Beurteilung von potentiellen Organspendern und die Voraussage von möglichen CKD-assoziierten kardiovaskulären Risiken verbessert werden kann. Für ältere Patienten ist dies insofern wichtig, als dass in höherem Alter non-GFR determinants zunehmend Einfluss auf endogene Biomarker wie Kreatinin oder Cystatin C haben, wodurch die korrekte Nierenfunktionsbestimmung mit GFR-Schätzformeln beeinträchtigt wird. Vor diesem Hintergrund wurde der relativ neue renale Filtrationsmarker „Beta-Trace Protein“ (BTP) hinsichtlich seiner mGFR-Prädiktionsfähigkeit in der BIS-Subpopulation (n=566) mit Iohexol Clearance-Messung genauer untersucht<sup>87</sup>. Die Hypothese, dass die Mitberücksichtigung des Serum-BTP Spiegels zusätzlich die Messgenauigkeit von GFR-Formeln verbessern könnte, war motiviert durch die Tatsache, dass wenige Jahre zuvor die Einführung von Cystatin C eine deutliche Verbesserung der

Akkuratheit und Präzision der bislang üblichen GFR-Schätzformeln gezeigt hatte, insbesondere bei älteren Personen<sup>81,84,86,104</sup>.

Die Analyse der BIS-Daten ergab erstmals in einer relativ großen Kohorte von über 70-Jährigen, dass die Aufnahme von BTP in das Regressionsmodell als potentiellen Prädiktor für mGFR weder alleine noch in Kombination mit Kreatinin und/oder Cystatin C zu einer verbesserten Vorhersagekraft der mGFR und damit zu einer erhöhten Präzision der GFR-Schätzung führt. Als weiterer Schritt wurde eine externe Validierung aller gängigen BTP-basierten Schätzformeln durchgeführt. Dabei wies die  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ -Formel<sup>88</sup> im Vergleich zu den  $\text{Pöge}_{\text{BTP}}$ -,  $\text{Pöge}_{\text{BTP}/\text{Cr}}$ -<sup>122</sup> und  $\text{White}_{\text{BTP}/\text{Cr}}$ -Formeln<sup>123</sup> die beste Vorhersagekraft auf. Gegenüber der BIS2-<sup>81</sup> und der  $\text{FAS}_{\text{combi}}$ -Formel<sup>86</sup> konnten die BTP-basierten Formeln keinen zusätzlichen Nutzen für die GFR-Bestimmung erbringen. Überraschenderweise ergab sich aber bei der externen Validierung der BTP-basierten Formeln, dass die  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ -Formel im Vergleich zur kombinierten Kreatinin- und Cystatin C-basierten  $\text{Inker}_{\text{Cr}/\text{Cys}}$ -Formel<sup>84</sup> einen deutlich geringeren Bias und eine bessere Präzision (besserer P30-Wert) aufwies. Dies war insbesondere deshalb verwunderlich, da zuvor im BIS-Prädiktionsmodell für mGFR eine klare Überlegenheit der Kombination aus Kreatinin und Cystatin C gegenüber dem alleinigen BTP in älteren Individuen gezeigt wurde. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass es sich bei den Studienpopulationen, mit denen die  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ - und die  $\text{Inker}_{\text{Cr}/\text{Cys}}$ -Formeln entwickelt wurden, um zwei unterschiedliche Gruppen handelt. So weist die  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ -Studienpopulation im Schnitt ein höheres mittleres Alter und eine Diabetes-Prävalenz von 21 % auf, was wiederum besser mit der BIS Iohexol-Subpopulation (n=570) übereinstimmt und dadurch möglicherweise zu einem besseren Ergebnis der entsprechenden GFR-Schätzformel führen könnte. Auch ist bekannt, dass BTP im Gegensatz zu Cystatin C weniger von Entzündungsprozessen im Körper beeinflusst zu sein scheint<sup>27</sup>. Dies könnte ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Ergebnisse der  $\text{Inker}_{\text{BTP}}$ -Formel in älteren Individuen gehabt haben.

Entgegen früheren Analysen<sup>124</sup> konnten wir in der BIS-Kohorte einen Anstieg der mittleren BTP-Konzentration zwischen dem Alter von 70 und 90 Jahren von 0,67 auf 0,92 mg/l in Männern und von 0,57 auf 0,80 mg/l in Frauen verzeichnen, was eine höhere Prävalenz von reduzierter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in den oberen Altersstrata zur Folge hatte. Dies ist in Einklang mit vorherigen Beobachtungen beim Kreatinin und Cystatin C, wo cross-sektional ebenso ab einem Alter von 70 Jahren ein kontinuierlicher Anstieg der mittleren Serum-Konzentrationen beschrieben wurde<sup>82</sup> und von Glassock und Kollegen als ein Zeichen von physiologischer Seneszenz interpretiert wurde<sup>125</sup>. Auch gibt es Daten darüber, dass Cystatin C empfindlicher einen frühen GFR-Abfall widerspiegelt<sup>21</sup>, verglichen mit Kreatinin, das erst ab einem GFR-Abfall von 50 % im Serum ansteigt. Derselbe Vorteil, nämlich keinen „Kreatinin-blinden“ Bereich aufzuweisen, wurde auch dem BTP zugesprochen<sup>126,127</sup>, was wir in der Analyse der BIS-Daten allerdings nicht bestätigen konnten.

Schließlich wurde geprüft, ob BTP möglicherweise in älteren Patienten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, mit sehr niedrigem oder sehr hohem Körpergewicht einen Vorteil gegenüber den herkömmlichen renalen Biomarkern bei der Bestimmung der Nierenfunktion bietet. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Vorteil von BTP gegenüber Kreatinin und Cystatin C. Damit kann zum aktuellen Zeitpunkt geschlussfolgert werden, dass die Analyse von BTP für die Bestimmung der Nierenfunktion keinen deutlichen Mehrwert bietet und auch nicht zu einer besseren Unterscheidung zwischen altersbedingtem physiologischem GFR-Abfall und einem krankheitsbedingtem Nierenfunktionsabfall bei Patienten im höheren Alter führt. Grundsätzlich sollte jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu Kreatinin und Cystatin C<sup>19,128</sup> für BTP derzeit noch kein zertifizierter standardisierter Assay zur Verfügung steht<sup>129</sup>.

Im Zusammenhang mit renalen Biomarkern wird häufig auch deren Prädiktionsfähigkeit für das Auftreten von Kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion diskutiert. So konnten Foster und Kollegen zeigen, dass BTP zusätzlich zu Kreatinin und Cystatin C wertvolle Informationen beigetragen hat<sup>130</sup>. Da die BTP-Analyse der BIS ein rein cross-sektionales Design verfolgte, konnten zu dieser Fragestellung keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden.

Abschließend muss erneut betont werden, dass die Analysen der BIS grundsätzlich auf Personen im Alter von 70 Jahren und älter bezogen sind und damit keine Aussage über den Wert von BTP in anderen Bevölkerungsgruppen gemacht werden kann. Allerdings stimmen unsere Ergebnisse überein mit Erkenntnissen in Kindern<sup>131,132</sup> und Erwachsenen<sup>133-135</sup>, wo BTP ebenfalls keinen diagnostischen Vorteil gegenüber Kreatinin und Cystatin C bei der GFR-Bestimmung lieferte.

### **3.6 Fazit**

Die Berliner Initiative Studie (BIS) bietet die einmalige Gelegenheit als populationsbasierte Alterskohorte (n=2069) mit einem mittleren Alter von 80,4 Jahren die Nierenfunktion im Alter sowie wichtige damit in Verbindung stehende Komorbiditäten genauer zu untersuchen. Durch die genaue Phänotypisierung der Studienprobanden und die invasive GFR-Messung mit dem Goldstandardverfahren der Iohexol Plasma-Messung bei 570 Studienteilnehmern konnten zwei neue altersspezifische GFR-Formeln, die BIS1 und BIS2, entwickelt werden. Damit ist eine valide Bestimmung der Nierenfunktion in Personen ab einem Alter von 70 Jahren möglich geworden. Gleichzeitig wurde bestätigt, dass dem relativ neuen Biomarker Cystatin C eine besondere Rolle bei der Bestimmung der GFR im Alter zukommt, da er im Vergleich zum Serum-Kreatinin weniger von Altersfaktoren wie z. B. Muskelschwund beeinflusst ist. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da im Rahmen des demographischen

Wandels zunehmend Patienten im hohen Lebensalter ärztlich behandelt werden, gleichzeitig aber keine ausreichende Erfahrung über die Entwicklung der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter vorliegt.

Im Rahmen der Querschnittsuntersuchung von 2069 BIS-Probanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergab die Untersuchung der GFR, dass es mit zunehmendem Alter auch zu einem Anstieg der mittleren Konzentration der renalen Biomarker Kreatinin und Cystatin C kommt, was wiederum einem Abfall der Nierenfunktion entspricht. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass auch die mittlere Albuminurie im Alter ansteigt. Inwieweit der Anstieg der nierenspezifischen Marker als krankhaft einzuschätzen ist, kann aktuell noch nicht abschließen beantwortet werden; vieles weist allerdings darauf hin, dass dies auch als Ausdruck eines natürlichen Seneszenzprozesses zu werten sein könnte. Mehr Aufschluss über den altersbedingten Abfall der GFR sollte demnächst der longitudinale Arm der BIS geben, in dem der Verlauf der Nierenfunktion und der damit assoziierten Risikofaktoren bereits über einen Zeitraum von acht Jahren beobachtet wird.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion ist es wichtig, die jeweilige Methode der GFR-Bestimmung richtig einzuschätzen. Die in der klinischen Praxis meist verwendeten GFR-Schätzformeln werden mit Hilfe invasiver Goldstandard Clearance-Messungen entwickelt. Im Rahmen der BIS wurden zwei unterschiedliche Messprotokolle für die Iohexol Plasma Clearance-Messung an zusätzlichen 104 Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Messzeitraum einen erheblichen Einfluss auf die Berechnung der mGFR hat und die Probenabnahme über fünf Stunden im Vergleich zu 24 Stunden zu einer deutlichen Überschätzung der mGFR führt. Aktuell liegen für die invasive Messung der Iohexol Clearance noch keine standardisierten Protokolle vor, um den genauen Zeitraum festzulegen, über den Patienten für die Nierenfunktionsbestimmung untersucht werden sollten; dies ist eine wichtige Aufgabe, um die Variabilität der Iohexol Clearance-Messung weiter zu minimieren, auch bei der Untersuchung von Patienten mit hohem Lebensalter. Zurzeit sind einige Initiativen gegründet worden, um die Anwendung der Goldstandard Clearance-Bestimmung in der klinischen Routine zu etablieren. Gerade hierfür wird es von besonderer Bedeutung sein, ein international kompatibles standardisiertes Messprotokoll zu etablieren, um die Variabilität der Plasma Clearance-Messungen soweit wie möglich zu minimieren und dadurch die mGFR-Ergebnisse besser vergleichen zu können.

Für die Berechnung der eGFR steht seit 2017 die altersübergreifende FAS- (Full Age Spectrum) Schätzformel auch als kombinierte Kreatinin- und Cystatin C-basierte Formel zur Verfügung, die sich im Alter als valide Alternative zu den gängigen GFR-Formeln herausgestellt hat. Die FAS-Formeln haben allerdings gegenüber anderen GFR-Schätzformeln den Vorteil, dass sie in einem Alter von 2 bis 100 Jahren anwendbar sind, ohne artifizielle, biologisch nicht plausible GFR-Sprünge zu erzeugen, die durch den Wechsel der

Schätzformeln auftreten, wenn Patienten zum Beispiel vom Kindes- ins Erwachsenenalter übertreten. Ob die FAS-Formeln sich auch in besonderen Patientengruppen wie z. B. Nierentransplantierten, Herz- oder Leberinsuffizienten bewähren werden, gilt es noch zu prüfen.

Auch wenn es das immerwährende Bestreben gibt, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Nierenfunktionsbestimmung zu optimieren, musste das Beta-Trace Protein (BTP) als neuer renaler Biomarker in dieser Hinsicht auch bei Patienten im Alter von 70 Jahren und älter enttäuschen. So konnte BTP als zusätzlicher renaler Biomarker keinen Mehrwert gegenüber der Kombination aus Kreatinin und Cystatin C bei der Prädiktion der mGFR liefern. Auch zeigten die derzeit verfügbaren vier BTP-basierten GFR-Formeln keinen Vorteil gegenüber den FAS- oder BIS-Formeln. Inwieweit sogenannte GFR-Biomarker-Panels in Zukunft die mGFR noch genauer abschätzen bzw. die möglicherweise damit einhergehende Morbidität und Mortalität besser vorhersagen können, ist noch nicht klar zu beantworten. Auch steht für diese neuen Verfahren zum augenblicklichen Zeitpunkt noch die Kosten-Nutzen-Rechnung aus.

## 4 Zusammenfassung

Die Berliner Initiative Studie (BIS) ist eine populationsbasierten Kohortenstudie (n=2069), die sich mit der Epidemiologie der chronischen Nierenerkrankung (CKD) sowie der exakten Untersuchung der Nierenfunktion bei Personen im Alter von 70 Jahren und älter beschäftigt. Zusätzlich zu der Längsschnittuntersuchung der Kohorte wurde bei 570 BIS-Studienteilnehmern (mittleres Alter von 78,5 Jahren; 43 % Frauen) einmalig eine Iohexol Plasma Clearance-Messung als Goldstandardverfahren für die invasive GFR-Bestimmung durchgeführt. Dabei konnten zwei neue altersspezifische GFR-Schätzformeln entwickelt werden: die Kreatinin-basierte BIS1 und die kombinierte Kreatinin- und Cystatin C-basierte BIS2-Formel. Beide Formeln zeigten im Vergleich zu herkömmlichen Schätzformeln eine bessere Präzision und höhere Akkuratheit, insbesondere bei Individuen, die eine geschätzte GFR (eGFR) über 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. Dabei war bemerkenswert, dass Cystatin C als zusätzlicher renaler Biomarker den Effekt von Alter und Geschlecht auf das Ergebnis der geschätzten GFR verringerte und damit zu einer verbesserten Schätzgenauigkeit der kombinierten gegenüber der Kreatinin-basierten GFR-Formeln im Alter führte.

In der cross-sektionalen Untersuchung des kompletten BIS-Datensatzes mit insgesamt 2069 Studienprobanden (mittleres Alter von 80,4 Jahren; 53 % Frauen) wurde die Prävalenz von reduzierter Nierenfunktion und Albuminurie untersucht. Für die häufigsten Komorbiditäten ergaben sich folgende Prävalenzen: Diabetes mellitus 26,1 %, Arterieller Hypertonus 78,8 %, stattgehabter Schlaganfall 8,7 %, stattgehabter Myokardinfarkt 14 %, bekannte Krebserkrankung 22,6 %, Anämie 17,8 % und Adipositas (BMI  $\geq$  30) 26,5 %. Im Zusammenhang mit der Nierenfunktion bzw. einem möglichen Nierenschaden wiesen 38 bis 62 % der Probanden eine eingeschränkte Nierenfunktion auf (eGFR  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), abhängig von der Wahl der GFR-Formel. Insgesamt ergab die Urinanalyse bei 22,3 % eine Mikro- (Albumin-Kreatinin Ration (ACR) von  $\geq$  30 mg/g Kreatinin) bzw. bei 3,6 % der Probanden eine Makroalbuminurie (ACR  $\geq$  300 mg/g Kreatinin). Im Rahmen der altersabhängigen Untersuchung von Nierenfunktion und Albuminurie konnte eine Abnahme der mittleren GFR und eine Zunahme der mittleren ACR mit zunehmendem Alter der Studienprobanden beobachtet werden.

Um den Einfluss des Messzeitraums der Iohexol-Plasmaproben auf die Genauigkeit der Iohexol Clearance-Berechnung zu untersuchen, wurden bei 104 zusätzlichen BIS Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion Iohexol Plasmaproben über 24 Stunden abgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Iohexol Plasma Clearance-Messung über fünf Stunden im Vergleich zu einer Messung über 24 Stunden zu einer mittleren Überschätzung der mGFR von ca. 6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> führt. Dieses Ergebnis unterstreicht, wie wichtig die

Entwicklung eines standardisierten Messprotokolls für die Iohexol Plasma Clearance ist, um die Variabilität dieses GFR-Goldstandardverfahrens zu minimieren.

Im Rahmen einer internationalen Kooperation mit zehn weiteren Arbeitsgruppen konnte ein Datensatz aus 6132 Individuen mit invasiv gemessener GFR zusammengestellt werden. Dadurch ist es gelungen, eine neue Cystatin C- bzw. eine kombinierte Kreatinin- und Cystatin C-basierte Full Age Spectrum- (FAS) Formel zu entwickeln, die die Besonderheit hat, vom 2-jährigen Kind bis zum 100-Jährigen durchgehend anwendbar zu sein. Dabei zeigte sich gegenüber den GFR-Formeln, die herkömmlich bei Kindern, Erwachsenen oder Hochbetagten verwandt werden, dass die neuen FAS-Formeln in allen Altersbereichen gleichermaßen gut abschneiden und teilweise sogar bessere Ergebnisse erzielen. Damit stellen die FAS-Formeln eine attraktive und valide Alternative für die Bestimmung der Nierenfunktion unabhängig vom Alter des Patienten dar.

Schließlich wurde der Einfluss des neuen renalen Biomarkers Beta-Trace Protein (BTP) auf die Genauigkeit der Nierenfunktionsbestimmung im Alter überprüft. Dabei ergab sich, dass das BTP bei der Bestimmung der Nierenfunktion im Alter nicht zu einer verbesserten Vorhersagekraft der mGFR führt, insbesondere dann, wenn bereits die Kombination aus Serum-Kreatinin und Cystatin C zur Berechnung der eGFR vorlag. Im Rahmen der externen Validierung von vier BTP-basierten GFR-Schätzformeln in der BIS-Kohorte zeigte sich für die Formel von Inker et al. die beste Vorhersagekraft der mGFR.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die in diese Schrift einfließenden Arbeiten einen deutlichen Beitrag leisten, die Erfassung der Nierenfunktion im Alter zu optimieren. Hierdurch kann in einer Altersgruppe, die aufgrund ihrer vielen Komorbiditäten eine Nierenfunktionseinschätzung komplexer werden lässt, die Nierenleistung des Einzelnen, aber auch die Prävalenz der Niereninsuffizienz genauer bestimmt werden. Dies konnte durch die Entwicklung neuer Schätzformeln, das Integrieren neuer Biomarker und auch die Verfeinerung des Goldstandardverfahrens erreicht werden.

Ob die optimierte GFR-Schätzung im Alter die Vorhersagefähigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Sterblichkeit verbessert und inwieweit der Nierenfunktionsverlauf mit zunehmendem Alter Teil eines physiologischen Alterungsprozesses ist, wird im longitudinalen Teil der BIS (der sich derzeit im 8. Follow-up Jahr befindet) untersucht.

## 5 Literaturangaben

1. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19-28.
2. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496-507.
3. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: the Hisayama study. *Kidney Int* 2003;63:1508-15.
4. Goyal VK. Changes with age in the human kidney. *Exp Gerontol* 1982;17:321-31.
5. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31:1153-9.
6. Chou JS, Reiser IW, Porush JG. Aging and urinary excretion of epidermal growth factor. *Ann Clin Lab Sci* 1997;27:116-22.
7. Smith H. Comparative physiology of the kidney. In: Smith, H ed. *The Kidney: Structure and function in health and disease.*: New York: Oxford University Press.; 1951.
8. Lindeman RD. Is the decline in renal function with normal aging inevitable? *Geriatr Nephrol Urol* 1998;8:7-9.
9. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL, Kiemeneij LA, den Heijer M, Wetzels JF. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3176-81.
10. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010;152:561-7.
11. Danziger RS, Tobin JD, Becker LC, Lakatta EE, Fleg JL. The age-associated decline in glomerular filtration in healthy normotensive volunteers. Lack of relationship to cardiovascular performance. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1127-32.
12. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010;53:2093-104.
13. Roseman DA, Hwang SJ, Oyama-Manabe N, et al. Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1344-50.
14. Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int* 2014;85:677-85.
15. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
16. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
17. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1999;29:75-94.
18. Johnson D. Use of cystatin C measurement in evaluating kidney function. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 Suppl 4:S157-67.
19. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-21.
20. Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, et al. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:280-6.
21. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:270-5.
22. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, et al. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012;59:653-62.
23. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012;58:680-9.
24. White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA. beta-Trace protein: a marker of GFR and other biological pathways. *Am J Kidney Dis* 2015;65:131-46.



25. Hoffmann A, Nimitz M, Conradt HS. Molecular characterization of beta-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology* 1997;7:499-506.
26. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997;43:1077-8.
27. Foster MC, Levey AS, Inker LA, et al. Non-GFR Determinants of Low-Molecular-Weight Serum Protein Filtration Markers in the Elderly: AGES-Kidney and MESA-Kidney. *Am J Kidney Dis* 2017.
28. Goek ON, Doring A, Gieger C, et al. Serum metabolite concentrations and decreased GFR in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012;60:197-206.
29. Goek ON, Prehn C, Sekula P, et al. Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2131-8.
30. Sekula P, Goek ON, Quaye L, et al. A Metabolome-Wide Association Study of Kidney Function and Disease in the General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1175-88.
31. Coresh J, Inker LA, Sang Y, et al. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation: a proof-of-concept study. *Nephrol Dial Transplant* 2018.
32. Grams ME, Shafi T, Rhee EP. Metabolomics Research in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1588-90.
33. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungs-vorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.; 2015:15-26.
34. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements* 2013;3:262.
35. Eknoyan G, Levey AS, Levin NW, Keane WF. The national epidemic of chronic kidney disease. What we know and what we can do. *Postgrad Med* 2001;110:23-9: quiz 8.
36. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010;268:456-67.
37. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
38. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *Bmj* 2006;333:1047.
39. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
40. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama* 2007;298:2038-47.
41. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765.
42. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 2015;88:950-7.
43. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *Jama* 2010;303:1151-8.
44. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2664-72.
45. Winearls CG, Glasscock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract* 2011;119 Suppl 1:c2-4.
46. Delanaye P, Cavalier E, Krzesinski JM. Determining prevalence of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate. *Jama* 2008;299:631.
47. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract* 2010;116:c19-24.
48. Glasscock RJ, Winearls C. CKD--fiction not fact. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2695-6; author reply 6-9.
49. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Chronic Kidney Disease in Older People. *JAMA* 2015.
50. Rule AD, Glasscock RJ. GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1414-20.

51. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
52. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014;27:467-75.
53. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, et al. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 2012;12:730.
54. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. *PLoS One* 2012;7:e30556.
55. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 2011;40:294-307.
56. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
57. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
58. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
59. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
60. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
61. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573-80.
62. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
63. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
64. Botev R, Mallie JP, Wetzels JF, Couchoud C, Schuck O. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:937-50.
65. Shastri S, Tighiouart H, Katz R, et al. Chronic kidney disease in octogenarians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1410-7.
66. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9:682-99.
67. Back SE, Krutzen E, Nilsson-Ehle P. Contrast media as markers for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:247-53.
68. Aakhus T, Sommerfelt SC, Stormorken H, Dahlstrom K. Tolerance and excretion of iohexol after intravenous injection in healthy volunteers. Preliminary report. *Acta Radiol Suppl* 1980;362:131-4.
69. van Westen D, Almen T, Chai CM, Frennby B, Mansson S, Sterner G. Biliary and total extrarenal clearance of inulin and iohexol in pigs. A source of error when determining gfr as body clearance. *Nephron* 2002;91:300-7.
70. Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E. Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium. *Invest Radiol* 1983;18:177-82.
71. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64:411-24.
72. Bird NJ, Peters C, Michell AR, Peters AM. Comparison of GFR measurements assessed from single versus multiple samples. *Am J Kidney Dis* 2009;54:278-88.

73. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:257-63.
74. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Munoz A. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int* 2006;69:2070-7.
75. Brochner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:271-4.
76. Ng DK, Schwartz GJ, Jacobson LP, et al. Universal GFR determination based on two time points during plasma iohexol disappearance. *Kidney Int* 2011;80:423-30.
77. Nilsson-Ehle P. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. *eJIFCC* 2002;13.
78. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure--single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:521-5.
79. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
80. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, et al. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol* 2010;25:203-10.
81. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157:471-81.
82. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant* 2016.
83. Ebert N, Loesment A, Martus P, et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1307-14.
84. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
85. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798-806.
86. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017.
87. Ebert N, Koep C, Schwarz K, et al. Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *Sci Rep* 2017;7:12656.
88. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, et al. GFR Estimation Using beta-Trace Protein and beta2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67:40-8.
89. Van Pottelbergh G, Gurina N, Degryse J, Frolova E. Prevalence of impaired renal function in the elderly in the St. Petersburg district: Results of the Crystal Study. *Adv geront* 2011;24:108-13.
90. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1664-86.
91. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:65-70.
92. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M, et al. Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2016;456:115-21.
93. Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974-86.
94. Rule AD. The CKD-EPI equation for estimating GFR from serum creatinine: real improvement or more of the same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:951-3.
95. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013;26:716-23.

96. Liu X, Chen J, Wang C, et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1475-82.
97. Lopes MB, Araujo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013;14:265.
98. Oscanoa TJ, Amado JP, Romero-Ortuno R, Hidalgo JA. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;75:139-45.
99. Bjork J, Back SE, Ebert N, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:422-35.
100. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585-92.
101. Odden MC, Beilby PR, Peralta CA. Blood Pressure in Older Adults: the Importance of Frailty. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:55.
102. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155-61.
103. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165-75.
104. Fan L, Levey AS, Gudnason V, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol* 2014.
105. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1979-88.
106. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9:700-4.
107. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int* 2013;84:164-73.
108. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014;63:862-5.
109. Stolz A, Hoizey G, Toupance O, et al. Evaluation of sample bias for measuring plasma iohexol clearance in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:440-5.
110. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2012.
111. Van Pottelbergh G, Hoste L, Degryse J, et al. Measuring the glomerular filtration rate in different age groups using iohexol, the protocol from the Belgian iohexol study. *Clin Biochem* 2013;46:31-6.
112. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmo GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2013:1-10.
113. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:232-9.
114. Van Acker BA, Koomen GC, Arisz L. Drawbacks of the constant-infusion technique for measurement of renal function. *Am J Physiol* 1995;268:F543-52.
115. Sirota JH, Baldwin DS, Villarreal H. Diurnal variations of renal function in man. *J Clin Invest* 1950;29:187-92.
116. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:675-80.
117. Bukabau JB, Sumaili EK, Cavalier E, et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. *PLoS One* 2018;13:e0193384.

118. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055-9.
119. Rule AD, Bailey KR, Lieske JC, Peyser PA, Turner ST. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:1169-76.
120. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:513-22.
121. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012;82:445-53.
122. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, et al. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:608-15.
123. White CA, Akbari A, Doucette S, et al. Estimating GFR using serum beta trace protein: accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations. *Kidney Int* 2009;76:784-91.
124. White CA, Akbari A, Doucette S, et al. Effect of clinical variables and immunosuppression on serum cystatin C and beta-trace protein in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2009;54:922-30.
125. Glassock R, Delanaye P, El Nahas M. An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2015.
126. Filler G, Priem F, Lepage N, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729-36.
127. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clin Chem* 1999;45:567-8.
128. Stevens LA, Stoycheff N. Standardization of serum creatinine and estimated GFR in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2008;51:S77-82.
129. White CA, Akbari A, Eckfeldt JH, et al. beta-Trace Protein Assays: A Comparison Between Nephelometric and ELISA Methodologies. *Am J Kidney Dis* 2017;69:866-8.
130. Foster MC, Coresh J, Hsu CY, et al. Serum beta-Trace Protein and beta2-Microglobulin as Predictors of ESRD, Mortality, and Cardiovascular Disease in Adults With CKD in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68:68-76.
131. Filler G, Guerrero-Kanan R, Alvarez-Elias AC. Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Curr Opin Pediatr* 2016;28:173-9.
132. Filler G, Alvarez-Elias AC, Westreich KD, Huang SS, Lindsay RM. Can the new CKD-EPI BTP-B2M formula be applied in children? *Pediatr Nephrol* 2016;31:2175-7.
133. Priem F, Althaus H, Jung K, Sinha P. Beta-trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2001;47:2181.
134. Huber AR, Risch L. Recent developments in the evaluation of glomerular filtration rate: is there a place for beta-trace? *Clin Chem* 2005;51:1329-30.
135. Werner K, Pihlsgard M, Elmstahl S, Legrand H, Nyman U, Christensson A. Combining Cystatin C and Creatinine Yields a Reliable Glomerular Filtration Rate Estimation in Older Adults in Contrast to beta-Trace Protein and beta2-Microglobulin. *Nephron* 2017;137:29-37.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift